

EP 0019673

(4)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen:

00 39 998 3

Anmeldetag:

11. August 2000

Anmelder/Inhaber:

BASF AG, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

Darenzipinderivate als Integrinliganden

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nebe

H 03 11 00

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

B-G-L

I

wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

10 L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

wobei

15

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

20 -U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethynylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

25

X_L CR_L³R_L⁴, NR_L⁵, Sauerstoff oder Schwefel,R_L¹, R_L², R_L³, R_L⁴

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₁-C₃-Alkynyl-, C₁-C₇-Cycloalkyl-, -CO-NH(C₁-C₃-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C₁-C₂-Alkylen-T, C₂-Alkenylen-T oder C₂-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L¹ und R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

45

384/2000 Mec 11.08.2000

2

H O N I O

 R_L^5, R_L^6, R_L^7

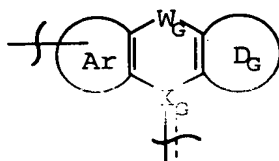
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl- oder CO - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten CO - O -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

10

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G

15



20

wobei

25

das Strukturelement B über Ar und das Strukturelement L über X_G über eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung an das Strukturelement G gebunden ist und

30

Ar einen, gegebenenfalls mit bis zu 4 Substituenten substituierten, anellierten, aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

35

D_G einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

40

X_G CR_G^1 oder Stickstoff, im Fall einer Einfachbindung an Strukturelement L oder

Kohlenstoff, im Fall einer Doppelbindung an Strukturelement L,

45

W_G $-Y_G-N(R_G^5)-$ oder $-N(R_G^5)-Y_G-$,

3

Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,

5 R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest,

10 R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder - O - C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, - O -Aryl, Arylalkyl- oder - O -Alkylen-Arylrest,

15 R_G^3 , R_G^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_3 - C_7 -Alkenyl-, C_3 - C_7 -Alkynyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal - O - CH_2 - CH_2 - O - oder - O - CH_2 - O - oder
20 beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

25 mit der Maßgabe, daß als Substituenten der C_1 - C_6 -Alkylreste die Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausgeschlossen sind,

30 R_G^5 einen Rest R_G^{5A} oder einen Rest C_0 - C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} , C_1 - C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Oxoalkenylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Oxoalkinylen- R_G^{5B} , C_1 - C_4 -Aminoalkylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Aminoalkenylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Aminoalkinylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Alkylen- R_G^{5B} , gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe R_G^{5A} und R_G^{5C} substituiert,

35 R_G^{5A} ein Rest COR_G^{5G} , $COC(R_G^{5E})_2(R_G^{5H})$, CSR_G^{5G} , $S(O)_{g1}-OR_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $PO(OR_G^{5E})$, $PO(OR_G^{5E})_2$, $B(OR_G^{5E})_2$, NO_2 oder Tetrazolyl,

40 R_G^{5B} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_7 -Cycloheteroalkyl-, Aryl- oder Hetarylrest,

45 R_G^{5C} Wasserstoff, Halogen, CN, NO_2 , OR_G^{5D} , CF_3 , oder einen Rest $N(R_G^{5E})(R_G^{5D})$, $CF_3S(O)_{g2}$, $CO_2R_G^{5E}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$, C_0 - C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_1 - C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2 - C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} oder C_2 - C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} ,

4 R_G^{5D} ein Rest R_G^{5E} , $-\text{CO}-R_G^{5E}$, $\text{CO}-\text{OR}_G^{5J}$, $\text{CO}-\text{N}(\text{R}_G^{5E})_2$,
 $\text{S}(\text{O})_{g1}-R_G^{5E}$ oder $\text{S}(\text{O})_{g1}-\text{N}(\text{R}_G^{5E})_2$,

5 R_G^{5E} Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, $\text{Aryl-C}_0\text{-C}_6\text{-alkylen-}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$
 $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-alkylen-}$, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest ,

R_G^{5F} einen Rest R_G^{5E} , $\text{CO}-R_G^{5E}$ oder $\text{CO}-\text{OR}_G^{5E}$,

10 R_G^{5G} einen Rest OR_G^{5E} , $\text{N}(\text{R}_G^{5E})(\text{R}_G^{5F})$, $\text{N}(\text{R}_G^{5E})-\text{SO}_2-R_G^{5E}$,
 $\text{N}(\text{R}_G^{5E})(\text{OR}_G^{5E})$, $\text{O}-\text{C}(\text{R}_G^{5E})_2-\text{CO}-\text{OR}_G^{5E}$,
 $\text{O}-\text{C}(\text{R}_G^{5E})_2-\text{O}-\text{CO}-R_G^{5E}$, $\text{O}-\text{C}(\text{R}_G^{5E})_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_G^{5E})_2$ oder CF_3 ,

15 R_G^{5H} einen Rest OR_G^{5E} , CN , $\text{S}(\text{O})_{g2}-R_G^{5E}$, $\text{S}(\text{O})_{g1}-\text{N}(\text{R}_G^{5E})_2$,
 $\text{CO}-R_G^{5E}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_G^{5E})_2$ oder $\text{CO}_2-R_G^{5E}$,

R_G^{5I} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{Aryl-C}_0\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$,

20 $g1$ 1 oder 2 und

$g2$ 0, 1 oder 2

bedeuten,

25

mit der Maßgabe, daß im Fall $\text{W}_G = -\text{Y}_G-\text{N}(\text{R}_G^5)-$ für R_G^5 der
 Rest $-(\text{CH}_2)_m-\text{COR}_G^6$ ausgeschlossen ist, wobei

m 1 oder 2,

30

R_G^6 $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{OR}'$, $-\text{OCR}'_2\text{C}(\text{O})\text{OR}'$,
 $-\text{OCR}'_2\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OCR}'_2\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$, $-\text{CF}_3$ oder $-\text{COC}(\text{R}')_2\text{R}_G^7$,

35

R_G^7 $-\text{OR}'$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$ oder
 $-\text{CO}_2\text{R}'$,

r 0, 1 oder 2

40

R' Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-C}_0\text{-C}_4\text{-Alkyl}$
 oder $\text{Aryl-C}_0\text{-C}_4\text{-Alkyl}$,

R'' R' , $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_G^8$,

45

R''' $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-C}_0\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Aryl-
 $\text{C}_0\text{-C}_4\text{-Alkyl}$,

5

R_G⁸ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₀-C₄-Alkyl
oder Aryl-C₀-C₄-Alkyl,

bedeuten,

5

- B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüstes einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist,

10

15

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B

20



bedeutet, wobei A und E folgende Bedeutung haben:

25

- A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

30

ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

35

oder

40

ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können, mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt

45

6

H O O O O O O O

aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

ein Rest

5



10

wobei

Z_A^{11} Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituierter Stickstoff und

15

Z_A^{12} gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten,

20

oder ein Rest



25

wobei

R_A^{18} , R_A^{19}

30

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_8 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl-, C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$

40

bedeuten,

und

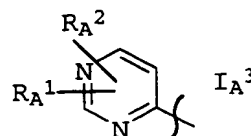
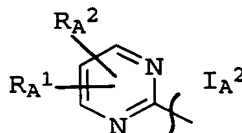
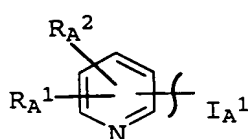
45

E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts E 3 bis 14 beträgt.

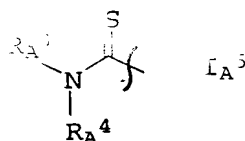
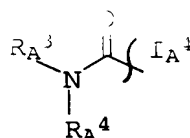
5

3. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß man als Strukturelement A ein Strukturelement, ausgewählt aus der Gruppe der Strukturelemente der Formeln I_A^1 bis I_A^{18} verwendet,

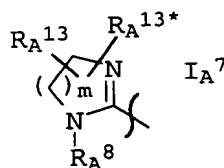
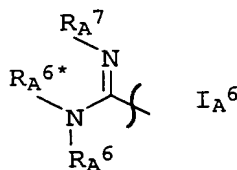
10



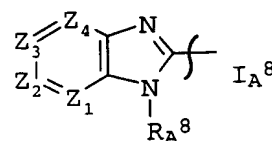
15



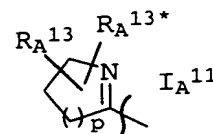
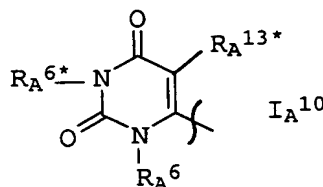
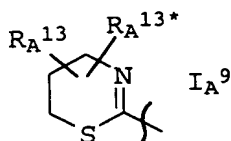
20



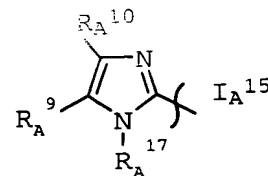
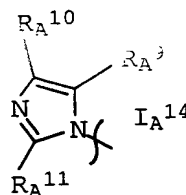
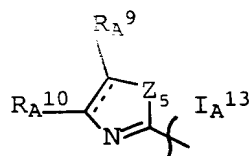
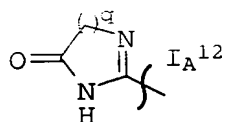
25



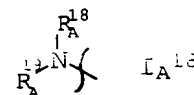
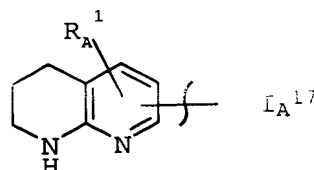
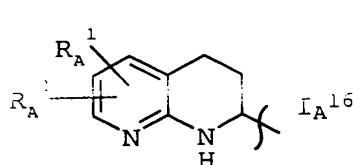
30



35



40



45



wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

5

$R_A^{1,}$ $R_A^{2,}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14,}$ $O-R_A^{14,}$ $S-R_A^{14,}$ $NR_A^{15}R_A^{16,}$ $CO-NR_A^{15}R_A^{16,}$ oder $SO_2NR_A^{15}R_A^{16,}$ oder beide Reste $R_A^{1,}$ und $R_A^{2,}$ zusammen einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann.

10

15

$R_A^{13,}$ R_A^{13*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14,}$ $O-R_A^{14,}$ $S-R_A^{14,}$ $NR_A^{15}R_A^{16,}$ $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16,}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16,}$

20

25

wobei

$R_A^{14,}$ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

30

35

$R_A^{15,}$ $R_A^{16,}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl-, $COO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl-, Arylalkyl-, COO -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl-, $CO-NH$ -Alkylen-Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, CO -Aryl-, $CO-NH$ -Aryl-, SO_2 -Aryl-, Hetaryl-, $CO-NH$ -Hetaryl-, oder CO -Hetarylrest bedeuten,

40

45

R_A^3, R_A^4

unabhängig voneinander Wasserstoff, $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$,
 oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen,
 gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Hetero-
 cyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder ver-
 schiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei
 der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem
 Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes,
 gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus
 ankondensiert sein kann,

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

j 0 oder 1,

X_A $-CO-$, $-CO-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-CO-$, $-N(R_X^1)-CO-N(R_X^1)-$,
 $-N(R_X^1)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_X^1)-$, $-SO_2-O-$,
 $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_X^1)-$, $-N(R_X^1)-$ oder
 $-N(R_X^1)-SO_2-$,

R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen
 gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituier-
 ten C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest oder einen
 mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder
 ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S ent-
 halten kann, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl- oder Hetero-
 arylrest, wobei zwei Reste zusammen einen anellier-
 ten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen
 Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
 kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls
 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,
 gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, unge-
 sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
 sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit
 R_X^1 oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten
 C_3-C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei
 weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S
 oder N enthalten kann,

R_X^1, R_X^{1*}

- 5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, CO - O -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, Hetaryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,
- 10

 R_A^6, R_A^{6*}

- 15 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, $-CO$ - O - C_1 - C_4 -Alkyl-, Arylalkyl-, $-CO$ - O -Alkylen-Aryl-, $-CO$ - O -Allyl-, $-CO$ - C_1 - C_4 -Alkyl-, $-CO$ -Alkylen-Aryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder $-CO$ -Allylrest oder in Strukturelement R_A^6 beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 20

- 25 R_A^7 Wasserstoff, $-OH$, $-CN$, $-CONH_2$, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder $-O$ - CO - C_1 - C_4 -Alkylrest, oder einen gegebenenfalls substituierten Arylalkyl-, $-O$ -Alkylen-Aryl-, $-O$ - CO -Aryl-, $-O$ - CO -Alkylen-Aryl- oder $-O$ - CO -Allylrest, oder beide
- 30 Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 35

- 40 R_A^8 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, CO - C_1 - C_4 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl- oder CO - O - C_1 - C_4 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO - O -Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl-, CO - O -Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

 R_A^9, R_A^{10}

- 45 unabhängig voneinander Wasserstoff, $-CN$, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cyclo-

11

H 0 2 1 1 0 0

5 alkyllrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, oder beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

10 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$,

15 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,

25 R_A^{18} , R_A^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkinyl-, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylen-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder 30 Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, 35 oder einen Rest $-\text{SO}_2\text{-R}_G^4$, $-\text{CO-OR}_G^4$, $-\text{CO-NR}_G^4\text{R}_G^{4*}$ oder $-\text{CO-R}_G^4$

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder 40 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren $\text{C-C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl- oder $\text{C-C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxyrest,

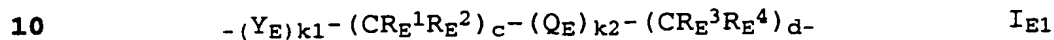
Z^5 NR_A^8 , Sauerstoff oder Schwefel

45 bedeuten.

12

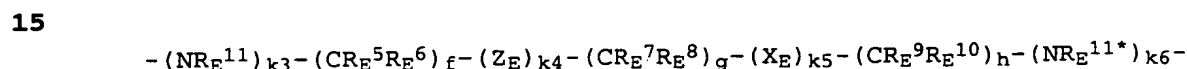
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet daß man das Spacer-Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E¹ und E² zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



20 wobei

c, d, f, g, h
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

25 ~~k1, k2, k3, k4, k5, k6~~
unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

30 unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituier-
ten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen,
aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der
bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder
verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N,
O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe
35 und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert
sein können,

Y_E, Z_E

40 unabhängig voneinander CO, -N(R_E¹¹)-, CO-NR_E¹², NR_E¹²-CO,
Schwefel, SO, SO₂, SO₂-NR_E¹², NR_E¹²-SO₂, CS, CS-NR_E¹²,
-C(R_E¹³)(CR_E¹⁴)-, NR_E¹²-CS, CS-O, O-CS, CO-O, O-CO, Sauer-
stoff, Ethinylen, CR_E¹³-O-CR_E¹⁴, C(=CR_E¹³R_E¹⁴), CR_E¹³=CR_E¹⁴,
-CR_E¹³(OR_E¹⁵)-CHR_E¹⁴- oder -CHR_E¹³-CR_E¹⁴(OR_E¹⁵)-,

45 R_E¹, R_E², R_E³, R_E⁴, R_E⁵, R_E⁶, R_E⁷, R_E⁸, R_E⁹, R_E¹⁰
unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine
Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten,

gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

z 0 oder 1,

W_E $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-\text{CO}-$, $-N(R_W^2)-\text{CO}-N(R_W^{2*})-$,
 $-N(R_W^2)-\text{CO}-O-$, $-O-$, $-S-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-N(R_W^2)-$, $-\text{SO}_2-O-$,
 $-\text{CO}-O-$, $-O-\text{CO}-$, $-O-\text{CO}-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-\text{SO}_2-$,

R_W^2 , R_W^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_8 -Alkinyl-,

$\text{CO}-C_1-C_6$ -Alkyl-, $\text{CO}-O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $\text{SO}_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -Alkylen- C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7-C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1-C_6 -Alkylen- C_7-C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus



- gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_W^2 oder R_W^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,
- 5
- 10 R_E^{11} , R_E^{11*}
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-,
- 15 CO-NH-C₁-C₆-Alkoxyalkyl-, CO-NH-C₁-C₆-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl-,
- 20 SO₂-Alkylen-Aryl-, SO₂-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Hetarylrest,
- R_E^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-
- 25 Alkenyl-, C₂-C₈-Alkinyl-, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO- R_E^{16} , COOR E^{16} oder SO₂- R_E^{16} ,
- 30 R_E^{13} , R_E^{14}
unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₅-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₅-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest
- 35 oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest
- 40 oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,
- R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder
- 45 unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituier-

15

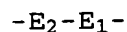
ten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
 Hetaryl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cyclo-
 alkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-,
 C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkyl-
 rest

5

bedeuten.

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
 gekennzeichnet, daß man als Spacer-Strukturelement E ein
 Strukturelement der Formel I_{E1E2} verwendet

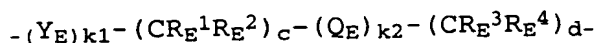
10

I_{E1E2}

15

und E¹ und E² folgende Bedeutung haben:

E¹ ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}

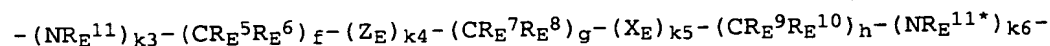
I_{E1}

20

und

E² ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}

25

I_{E2} ,

wobei

30

c, d, f, g, h

unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

k₁, k₂, k₃, k₄, k₅, k₆

35

unabhängig voneinander 0 oder 1,

X_E, Q_E

40

unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituier-
 ten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen,
 aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der
 bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder
 verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N,
 O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe
 und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert
 sein können,

45

Y_E, Z_E

5

unabhängig voneinander CO , $-N(R_E^{11})-$, $CO-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CO$, Schwefel, SO , SO_2 , $SO_2-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-SO_2$, CS , $CS-NR_E^{12}$, $-C(R_E^{13})(CR_E^{14})-$, $NR_E^{12}-CS$, $CS-O$, $O-CS$, $CO-O$, $O-CO$, Sauerstoff, Ethinylen, $CR_E^{13}-O-CR_E^{14}$, $C(=CR_E^{13}R_E^{14})$, $CR_E^{13}=CR_E^{14}$, $-CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder $-CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$,

10

 $R_E^1, R_E^2, R_E^3, R_E^4, R_E^5, R_E^6, R_E^7, R_E^8, R_E^9, R_E^{10}$

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest, einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig voneinander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann,

20

 x 0, 1, 2, 3 oder 4,

25

 z 0 oder 1,

30

W_E $-CO-$, $-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-$, $-N(R_W^2)-CO-N(R_W^{2*})-$, $-N(R_W^2)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_W^2)-$, $-SO_2-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-SO_2-$,

35

 R_W^2, R_W^{2*}

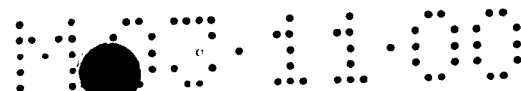
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-, $CO-C_1-C_6$ -Alkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,

40

45

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1-C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2-C_6 -Alkinyl- oder C_2-C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6-C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1-C_6 -

- 5 Alkylen-C₆-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₇-C₂₀-Tricycloalkyl- oder C₁-C₆-Alkylen-C₇-C₂₀-Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituier-
ten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten
Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche
Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste
zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis
zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S
10 enthalten kann, darstellen können und der Cyclus
gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein
weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter,
ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
sein kann, oder der Rest R_E¹⁷ bildet zusammen mit R_w² oder
15 R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Hetero-
cyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Hetero-
atome ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten
kann,
- 20 R_E¹¹, R_E^{11*}
unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-,
C₂-C₁₂-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-,
25 CO-NH-C₁-C₆-Alkoxalkyl-, CO-NH-C₁-C₆-Alkyl-
oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Hetaryl, Arylalkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-,
CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-
Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl-,
30 SO₂-Alkylen-Aryl-, SO₂-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Hetaryl-
rest,
- 35 R_E¹² Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-,
C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₈-Alkinyl-, einen gegebenenfalls
substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl-
oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO-R_E¹⁶, COOR_E¹⁶
oder SO₂-R_E¹⁶,
- 40 R_E¹³, R_E¹⁴
unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxy-
gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenen-
falls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-,
C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest
45 oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-,
Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,



5 R_E^{15} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkyl-rest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkyl-rest,

10 R_E^{16} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_5 -Alkylen- C_1 - C_4 -Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest

bedeuten.

20

6. Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}

-G-L

I_{GL}

25 zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden,

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

30 L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

wobei

35

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

40 -U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

45

X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

$R_L^1, R_L^2, R_L^3, R_L^4$

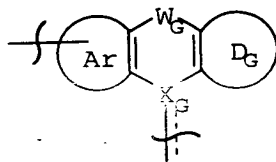
unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH,
 -NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweig-
 ten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl-, C₃-C₇-
 Cycloalkyl-, -CO-NH(C₁-C₆-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂
 oder C₁-C₄-Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substi-
 tuierten Rest C₁-C₂-Alkylen-T, C₂-Alkenylen-T oder
 C₂-Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten
 Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig von-
 einander zwei Reste R_L¹ und R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder
 gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen, gegebenen-
 falls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten
 oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der
 bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O,
 N, S enthalten kann,

 $R_L^1, R_L^2, R_L^3, R_L^4$

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-,
 SO₂-C₁-C₆-Alkyl- oder CO-C₁-C₆-Alkylrest oder einen,
 gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-,
 SO₂-Aryl-, CO-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl- oder
 CO-Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

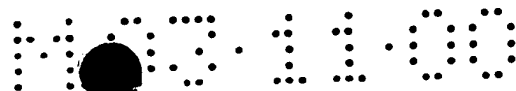
G ein Strukturelement der Formel I_G



wobei

das Strukturelement B über Ar und das Strukturelement L über
 X_G über eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung an das
 Strukturelement G gebunden ist und

Ar einen, gegebenenfalls mit bis zu 4 Substituenten substi-
 tuierten, anellierten, aromatischen 3- bis 10-gliedrigen
 Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier ver-
 schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
 kann,



- 5 D_G einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbo-
cyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene
oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 10 X_G CR_G^1 oder Stickstoff, im Fall einer Einfachbindung an
Strukturelement L oder
Kohlenstoff, im Fall einer Doppelbindung an Struktur-
element L,
- 15 W_G $-Y_G-N(R_G^5)-$ oder $-N(R_G^5)-Y_G-$,
 Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,
- 20 R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen ver-
zweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_3 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest,
- 25 R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, $-C_3-C_7$ -Cycloalkyl- oder
 $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder
 $-O$ -Alkylen-Arylrest,
- 30 R_G^3, R_G^4
unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_4 -Alkoxy-
rest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches
Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3
und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkylrest,
- 35 mit der Maßgabe, daß als Substituenten der C_1-C_6 -Alkyl-
reste die Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausge-
schlossen sind,
- 40 R_G^5 einen Rest R_G^{5A} oder einen Rest C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -
Alkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} ,
 C_2-C_4 -Oxoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Oxoalkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_4 -
Aminoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Aminoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Amino-
alkinylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkylen- R_G^{5B} , gegebenenfalls mit
45 einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe R_G^{5A}
und R_G^{5C} substituiert,

21

R_G^{5A} ein Rest COR_G^{5G} , $COC(R_G^{5E})_2(R_G^{5H})$, CSR_G^{5G} , $S(O)_{g1}-OR_G^{5E}$,
 $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $PO(OR_G^{5E})$, $PO(OR_G^{5E})_2$, $B(OR_G^{5E})_2$,
 NO_2 oder Tetrazolyl,

5 R_G^{5B} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_7 -Cycloheteroalkyl-, Aryl-
oder Hetarylrest,

10 R_G^{5C} Wasserstoff, Halogen, CN, NO_2 , OR_G^{5D} , CF_3 , oder einen
Rest $N(R_G^{5E})(R_G^{5D})$, $CF_3S(O)_{g2}$, $CO_2R_G^{5E}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$,
 C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -
Alkenylen- R_G^{5B} oder C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} ,

15 R_G^{5D} ein Rest R_G^{5E} , $-CO-R_G^{5E}$, $CO-OR_G^{5J}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$,
 $S(O)_{g1}-R_G^{5E}$ oder $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,

R_G^{5E} Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- C_0-C_6 -alkylen-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-,
 C_0-C_6 -alkylen-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

20 R_G^{5F} einen Rest R_G^{5E} , $CO-R_G^{5E}$ oder $CO-OR_G^{5E}$,

25 R_G^{5G} einen Rest OR_G^{5E} , $N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $N(R_G^{5E})-SO_2-R_G^{5E}$,
 $N(R_G^{5E})(OR_G^{5E})$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-OR_G^{5E}$,
 $O-C(R_G^{5E})_2-O-CO-R_G^{5E}$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-N(R_G^{5E})_2$ oder CF_3 ,

R_G^{5H} einen Rest OR_G^{5E} , CN, $S(O)_{g2}-R_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,
 $CO-R_G^{5E}$, $C(O)N(R_G^{5E})_2$ oder $CO_2-R_G^{5E}$,

30 R_G^{5J} Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter
 C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl- C_0-C_6 -Alkylenrest,

$g1$ 1 oder 2 und

35 $g2$ 0, 1 oder 2

bedeuten,

40 mit der Maßgabe, daß im Fall $W_G = -Y_G-N(R_G^5)-$ für R_G^5 der
Rest $-(CH_2)_m-COR_G^6$ ausgeschlossen ist, wobei

m 1 oder 2,

45 R_G^6 $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'''$, $-NR'OR'$, $-OCR'_2C(O)OR'$,
 $-OCR'_2OC(O)R'$, $-OCR'_2C(O)NR'_2$, $-CF_3$ oder $-COC(R')_2R_G^7$,

22

R_G^7 -OR', -CN, -S(O)_rR', S(O)₂N(R')₂, -C(O)R'C(O)NR'₂ oder -CO₂R',

r 0, 1 oder 2

5

R' Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₀-C₄-Alkyl oder Aryl-C₀-C₄-Alkyl,

R'' R', -C(O)R' oder -C(O)OR_G⁸,

10

R''' C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₀-C₄-Alkyl oder Aryl-C₀-C₄-Alkyl,

R_G⁸ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₀-C₄-Alkyl oder Aryl-C₀-C₄-Alkyl,

15

bedeuten.

7. Arzneimittel enthaltend das Strukturelement der Formel I_{GL}

20

-G-L

I_{GL}

wobei G und L folgende Bedeutung haben:

25

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

wobei

30

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder ein zu COOH bioisosterer Rest und

-U- -(X_L)_a-(CR_L¹R_L²)_b-, -CR_L¹=CR_L²-, Ethinylen oder =CR_L¹- bedeuten, wobei

35

a 0 oder 1,

b 0, 1 oder 2

40

X_L CR_L³R_L⁴, NR_L⁵, Sauerstoff oder Schwefel,

R_L¹, R_L², R_L³, R_L⁴

45

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, -NR_L⁶R_L⁷, -CO-NH₂, einen Halogenrest, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkinyl-, C₃-C₇-

23

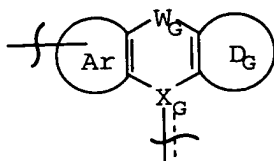
Cycloalkyl-, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl})_2$ oder $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkoxyrest}$, einen gegebenenfalls substituierten Rest $\text{C}_1-\text{C}_2\text{-Alkylen-T}$, $\text{C}_2\text{-Alkenylen-T}$ oder $\text{C}_2\text{-Alkinylen-T}$, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_L^5 , R_L^6 , R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Cycloalkyl}$, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-Alkylrest}$ oder einen, gegebenenfalls substituierten $\text{CO}-\text{O}-\text{Alkylen-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, CO-Aryl , $\text{SO}_2\text{-Alkylen-Aryl}$ oder $\text{CO-Alkylen-Arylrest}$,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G



I_G

wobei

das Strukturelement B über Ar und das Strukturelement L über X_G über eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung an das Strukturelement G gebunden ist und

Ar einen, gegebenenfalls mit bis zu 4 Substituenten substituierten, anellierten, aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

D_G einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier ver-

schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

- 5 X_G CR_G^1 oder Stickstoff, im Fall einer Einfachbindung an Strukturelement L oder
- Kohlenstoff, im Fall einer Doppelbindung an Strukturelement L,
- 10 W_G $-Y_G-N(R_G^5)-$ oder $-N(R_G^5)-Y_G-$,
- Y_G CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$,
- 15 R_G^1 Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest,
- R_G^2 Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- oder $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, $-O$ -Aryl, Arylalkyl- oder $-O$ -Alkylen-Arylrest,
- 20 R_G^3 , R_G^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl- oder C_1-C_4 -Alkoxyrest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest,
- 25 mit der Maßgabe, daß als Substituenten der C_1-C_6 -Alkylreste die Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausgeschlossen sind,
- 30 R_G^5 einen Rest R_G^{5A} oder einen Rest C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Oxoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -OxoAlkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_4 -Aminoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Aminoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Aminoalkinylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkylen- R_G^{5B} , gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe R_G^{5A} und R_G^{5C} substituiert,
- 40
- 45

R_G^{5A} ein Rest $CO R_G^{5G}$, $COC(R_G^{5E})_2(R_G^{5H})$, CSR_G^{5G} , $S(O)_{g1}-OR_G^{5E}$,
 $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $PO(OR_G^{5E})$, $PO(OR_G^{5E})_2$, $B(OR_G^{5E})_2$,
 NO_2 oder Tetrazolyl,

5 R_G^{5B} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_7 -Cycloheteroalkyl-, Aryl-
oder Hetarylrest,

10 R_G^{5C} Wasserstoff, Halogen, CN, NO_2 , OR_G^{5D} , CF_3 , oder einen
Rest $N(R_G^{5E})(R_G^{5D})$, $CF_3S(O)_{g2}$, $CO_2R_G^{5E}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$,
 C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -
Alkenylen- R_G^{5B} oder C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} ,

15 R_G^{5D} ein Rest R_G^{5E} , $-CO-R_G^{5E}$, $CO-OR_G^{5J}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$,
 $S(O)_{g1}-R_G^{5E}$ oder $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,

R_G^{5E} Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- C_0-C_6 -alkylen-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-,
 C_0-C_6 -alkylen-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

20 R_G^{5F} einen Rest R_G^{5E} , $CO-R_G^{5E}$ oder $CO-OR_G^{5E}$,

25 R_G^{5G} einen Rest OR_G^{5E} , $N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $N(R_G^{5E})-SO_2-R_G^{5E}$,
 $N(R_G^{5E})(OR_G^{5E})$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-OR_G^{5E}$,
 $O-C(R_G^{5E})_2-O-CO-R_G^{5E}$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-N(R_G^{5E})_2$ oder CF_3 ,

R_G^{5H} einen Rest OR_G^{5E} , CN, $S(O)_{g2}-R_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,
 $CO-R_G^{5E}$, $C(O)N(R_G^{5E})_2$ oder $CO_2-R_G^{5E}$,

30 R_G^{5J} Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter
 C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl- C_0-C_6 -Alkylenrest,

$g1$ 1 oder 2 und

35 $g2$ 0, 1 oder 2

bedeuten,

40 mit der Maßgabe, daß im Fall $W_G = -Y_G-N(R_G^{5E})-$ für R_G^{5E} der
Rest $-(CH_2)_m-COR_G^{5E}$ ausgeschlossen ist, wobei

m 1 oder 2,

45 R_G^{5E} $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'''$, $-NR'OR'$, $-OCR'_2C(O)OR'$,
 $-OCR'_2OC(O)R'$, $-OCR'_2C(O)NR'_2$, $-CF_3$ oder $-COC(R')_2R_G^{5E}$,

26

R_G^7 $-OR'$, $-CN$, $-S(O)_rR'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(O)R'C(O)NR'_2$ oder $-CO_2R'$,

r 0, 1 oder 2

5

R' Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

R'' R' , $-C(O)R'$ oder $-C(O)OR_G^8$,

10

R''' C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

R_G^8 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

15

bedeuten.

8. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen
20 Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
25 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
als Integrin-Rezeptorliganden.
- 30 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 nach Anspruch 10 als Liganden des $\alpha_V\beta_3$ -Integrinrezeptors.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
35 nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
40 nach Anspruch 12 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_V\beta_3$ -Integrin und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5
45 nach Anspruch 13 zur Behandlung von Atherosklerose, rheumatoider Arthritis, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, Angioplastie, akutem Nierenversagen, Angio-

genese-assoziierte Mikroangiopathien, diabetischen Angiopathien, Blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß, arterieller Thrombose, kongestivem Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krebs, Osteoporose, Bluthochdruck, Psoriasis oder viralen, parasitären, mykotischen oder bakteriellen Erkrankungen oder Infektionen, Entzündungen, Wundheilung, Hyperparathyroismus, Paget'scher Erkrankung, maligne Hypercalcämie oder metastatische osteolytische Läsionen.

10

15. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der

15

Gruppe
Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder
-aggregation,

-aggregation,
Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung
verhindern, ... in den Verbindungen

20

verhindern,
Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen oder
Selectin-Antagonisten.

16. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschluß oder Thrombose.

25

17. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe

30

Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation,

Serin-Protease Inhibitoren,

Fibrinogen-senkende Verbindungen,

Selectin-Antagonisten,

35

Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1

Inhibitoren der Leukozytenadhäsion

Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration,

Fibrinolyse-modulierende Verbindungen,

Inhibitoren von Komplementfaktoren,

40

Endothelinrezeptor-Antagonisten,

Tyrosinkinase-Inhibitoren,

Antioxidantien oder

Interleukin 8 Antagonisten.

45

18. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall.
- 5 19. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 10 Endothelinantagonisten,
ACE-Inhibitoren,
Angiotensinrezeptorantagonisten,
Endopeptidase Inhibitoren,
Beta-Blocker,
- 15 Kalziumkanal-Antagonisten,
Phosphodiesterasehemmer oder
Caspaseinhibitoren.
20. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kongestivem Herzversagen.
21. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 25 Thrombininhibitoren,
Inhibitoren des Faktors Xa,
Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,
- 30 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder -aggregation,
Endothelinrezeptor-Antagonisten,
Stickstoffoxidsynthasehemmer,
- 35 CD44-Antagonisten,
Selectin-Antagonisten,
MCP-1-Antagonisten,
Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,
- 40 Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort oder Antioxidantien.
22. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 21 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation.
- 45

23. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der
- 5 Gruppe
- Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten Zellantwort,
- Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
- Inhibitoren von MMPs,
- 10 Selectin-Antagonisten,
- Endothelin-Antagonisten,
- ACE-Inhibitoren,
- Angiotensinrezeptor-Antagonisten,
- Glycosilierungshemmer oder
- 15 AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-Breaker und Antagonisten Ihrer Rezeptoren.
24. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 23 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
- 20 diabetischen Angiopathien.
25. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 25 fettsenkende Verbindungen,
- Selectin-Antagonisten,
- Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
- Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,
- 30 Inhibitoren von MMPs,
- Endothelinantagonisten,
- Apolipoprotein A1-Antagonisten,
- Cholesterol-Antagonisten,
- HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,
- 35 ACAT Inhibitoren,
- ACE Inhibitoren,
- Angiotensinrezeptorantagonisten,
- Tyrosinkinaseinhibitoren,
- Proteinkinase C-Inhibitoren,
- 40 Kalzium-Kanal-Antagonisten,
- LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
- Antioxidantien
- LCAT-Mimetika oder
- Freie Radikal-Fänger.
- 45

26. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atherosklerose.
- 5 27. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- 10 cytostatische oder antineoplastische Verbindungen, Verbindungen die die Proliferation inhibieren oder Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs.
- 15 28. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 27 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs.
- 20 29. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie, Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie, Rekombinantes humanes Wachstumshormon, Bisphosphonate,
- 25 Verbindungen zur Calcitonintherapie, Calcitoninstimulantien, Kalzium-Kanal-Antagonisten, Knochenbildungsstimulantien, Interleukin-6-Antagonisten oder
- 30 Src Tyrosinkinase-Inhibitoren.
- 35 30. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Osteoporose.
- 40 31. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe
- TNF-Inhibitoren, Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1, Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs, Komplementinhibitoren,
- 45 Immunsuppressiva, Interleukin-1-, -5- oder -8-Antagonisten oder

31

Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren.

11:00

32. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 31 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von rheuma-
toider Arthritis.
33. Arzneimittelzubereitung, enthaltend mindestens eine Ver-
bindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls
Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Ver-
bindung, ausgewählt aus der
Gruppe
Collagenase,
PDGF-Antagonisten oder
MMPs.
34. Verwendung der Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 33 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wund-
heilung.

NO. 1100

Darenzipinderivate als Integrinliganden

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrin-rezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrin-rezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend

10 diese Verbindungen.

Integrine sind Zelloberflächen-Glycoproteinrezeptoren, die Wechselwirkungen zwischen gleichartigen und unterschiedlichen Zellen sowie zwischen Zellen und extrazellulären Matrixproteinen
15 vermitteln. Sie sind an physiologischen Prozessen, wie z.B. Embryogenese, Hämostase, Wundheilung, Immunantwort und Bildung/ Aufrechterhaltung der Gewebearchitektur beteiligt.

Störungen in der Genexpression von Zelladhäsionsmolekülen sowie
20 Funktionsstörungen der Rezeptoren können zur Pathogenese vieler Erkrankungen, wie beispielsweise Tumore, thromboembolische Ereignisse, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrankheiten, Erkrankungen des ZNS, der Niere, des Gastrointestinaltraktes oder Entzündungen beitragen.

25

Integrine sind Heterodimere aus jeweils einer α - und einer β -Transmembran-Untereinheit, die nicht-kovalent verbunden sind. Bisher wurden 16 verschiedene α - und 8 verschiedene β -Untereinheiten und 22 verschiedene Kombinationen identifiziert.

30

Integrin $\alpha_v\beta_3$, auch Vitronectinrezeptor genannt, vermittelt die Adhäsion an eine Vielzahl von Liganden - Plasmaproteine, extrazelluläre Matrixproteine, Zelloberflächenproteine -, von denen der Großteil die Aminosäuresequenz RGD enthält (Cell, 1986, 44,
35 517-518; Science 1987, 238, 491-497), wie beispielsweise Vitronectin, Fibrinogen, Fibronectin, von Willebrand Faktor, Thrombospondin, Osteopontin, Laminin, Collagen, Thrombin, Tenascin, MMP-2, bone-sialo-Protein-II, verschiedene virale, pilzliche, wie beispielsweise die Oberflächenmoleküle von Candida
40 albicans, parasitäre und bakterielle Proteine, natürliche Integrin-Antagonisten wie Disintegrine, Neurotoxine - Mambin - und Blutegelproteine - Decorsin, Ornatin - sowie einige nicht-RGD-Liganden, wie beispielsweise Cyr-61 und PECAM-1 (L. Piali, J. Cell Biol. 1995, 130, 451-460; Buckley, J. Cell Science 1996,
45 109, 437-445, J. Biol. Chem. 1998, 273, 3090-3096).

Mehrere Integrinrezeptoren zeigen Kreuzreaktivität mit Liganden, die das RGD-Motiv enthalten. So erkennt Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, auch Plättchen-Fibrinogen-Rezeptor genannt, Fibronectin, Vitronectin, Thrombospondin, von Willebrand Faktor und Fibrinogen.

5

Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist u.a. exprimiert auf Endothelzellen, Blutplättchen, Monocyten/Makrophagen, Glattmuskelzellen, einigen B-Zellen, Fibroblasten, Osteoclasten und verschiedenen Tumorzellen, wie beispielsweise Melanome, Glioblastome, Lungen-,

10 Brust-, Prostata- und Blasenkarzinome, Osteosarkome oder Neuroblastome.

Eine erhöhte Expression beobachtet man unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise im prothrombotischen

15 Zustand, bei Gefäßverletzung, Tumorstadium oder -metastasierung oder Reperfusion und auf aktivierten Zellen, insbesondere auf Endothelzellen. Glattmuskelzellen oder Makrophagen.

Eine Beteiligung von Integrin $\alpha_v\beta_3$ ist unter anderem bei folgenden

20 Krankheitsbildern nachgewiesen:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation) (J. Vasc. Surg. 1994, 19, ---

25 125-134; Circulation 1994, 90, 2203-2206),

akutes Nierenversagen (Kidney Int. 1994, 46, 1050-1058; Proc. Natl. Acad. Sci. 1993, 90, 5700-5704; Kidney Int. 1995, 48, 1375-1385),

30

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Retinopathie oder rheumatische Arthritis (Ann. Rev. Physiol. 1987, 49, 453-464; Int. Ophthalmol. 1987, 11, 41-50; Cell 1994, 79, 1157-1164; J. Biol. Chem. 1992, 267, 10931-10934),

35

arterielle Thrombose,

Schlaganfall (Phase II Studien mit ReoPro, Centocor Inc., 8th annual European Stroke Meeting),

40

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorstadium (tumorstadiuminduzierte Angiogenese) (Cell 1991, 64, 327-336; Nature 1989, 339, 58-61; Science 1995, 270, 1500-1502),

45

Osteoporose (Knochenresorption nach Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix) (FASEB J. 1993, 7, 1475-1482; Exp. Cell Res. 1991, 195, 368-375, Cell 1991, 64, 327-336),

5

Bluthochdruck (Am. J. Physiol. 1998, 275, H1449-H1454),

Psoriasis (Am. J. Pathol. 1995, 147, 1661-1667),

10 Hyperparathyroismus,

Paget'sche Erkrankung (J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 1810-1820),

15 maligne Hypercalcemie (Cancer Res. 1998, 58, 1930-1935),

metastatische osteolytische Läsionen (Am. J. Pathol. 1997, 150, 1383-1393),

20 Pathogen-Protein (z.B. HIV-1 tat) induzierte Prozesse (z.B. Angiogenese, Kaposi's Sarkom) (Blood 1999, 94, 663-672)

Entzündung (J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 102, 376-381),

25 Herzinsuffizienz, CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-parasitärer, anti-pilzliche oder anti-bakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung) (J. Infect. Dis. 1999, 180, 156-166; J. Virology 1995,

30 69, 2664-2666; Cell 1993, 73, 309-319).

Aufgrund seiner Schlüsselrolle sind pharmazeutische Zubereitungen, die niedermolekulare Integrin $\alpha_v\beta_3$ Liganden enthalten, u.a. in den genannten Indikationen von hohem therapeutischen bzw.

35 diagnostischen Nutzen.

Vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden binden an den Integrin $\alpha_v\beta_3$ Rezeptor mit einer erhöhten Affinität.

**40 Besonders vorteilhafte $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptorliganden weisen gegen-
über dem Integrin $\alpha_v\beta_3$ zusätzlich eine erhöhte Selektivität auf
und sind bezüglich des Integrins $\alpha_{IIb}\beta_3$ mindestens um den Faktor
10 weniger wirksam, bevorzugt mindestens um den Faktor 100.**

**45 Für eine Vielzahl von Verbindungen, wie anti- $\alpha_v\beta_3$ monoklonale
Antikörper, Peptide, die die RGD-Bindungssequenz enthalten,
natürliche, RGD-enthaltenden Proteine (z.B. Disintegrine) und**

niedermolekulare Verbindungen ist eine Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonistische Wirkung gezeigt und ein positiver in vivo Effekt nachgewiesen worden (FEBS Letts 1991, 291, 50-54; J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271; J. Biol. Chem. 1994, 269, 20233-20238; 5 J. Cell Biol 1993, 51, 206-218; J. Biol. Chem. 1987, 262, 17703-17711; Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1185-1208).

Antagonisten des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors auf Basis eines tricyclischen Strukturelements mit Heptacyclus sind in WO 9906049, 10 WO 9911626 und WO 9701540 beschrieben.

EP 889037 beschreibt tricyclische Allergieinhibitoren.

US 54290123 beschreibt tricyclische Antagonisten des Endo- 15 thelinrezeptors.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Integrinrezeptor- 20 liganden mit vorteilhaften Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Dementsprechend wurden Verbindungen der Formel I gefunden,

B-G-L

I

25 wobei B, G und L folgende Bedeutung haben:

L ein Strukturelement der Formel I_L

-U-T

I_L

30

wobei

T eine Gruppe COOH, ein zu COOH hydrolysierbarer Rest oder 35 ein zu COOH bioisosterer Rest und

35

-U- $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $=CR_L^1-$ 40 bedeuten, wobei

a 0 oder 1,

40

b 0, 1 oder 2

X_L $CR_L^3R_L^4$, NR_L^5 , Sauerstoff oder Schwefel,

45

R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 , R_L^4

unabhängig voneinander Wasserstoff, -T, -OH, $-NR_L^6R_L^7$, $-CO-NH_2$, einen Halogenrest, einen ver-

5

H. 11.00

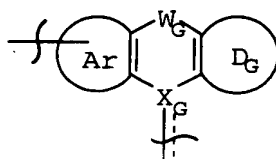
zweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkynyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-CO-NH(C_1-C_6-Alkyl)$, $-CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder C_1-C_4 -Alkoxyrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest C_1-C_2 -Alkylen-T, C_2 -Alkenylen-T oder C_2 -Alkinylen-T, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest oder jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L^1 und R_L^2 oder R_L^3 und R_L^4 oder gegebenenfalls R_L^1 und R_L^3 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_L^5 , R_L^6 , R_L^7

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl-, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl- oder $CO-C_1-C_6$ -Alkylrest oder einen, gegebenenfalls substituierten $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Alkylen-Aryl- oder CO -Alkylen-Arylrest,

bedeuten,

G ein Strukturelement der Formel I_G



I_G

wobei

das Strukturelement B über Ar und das Strukturelement L über X_G über eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung an das Strukturelement G gebunden ist und

Ar einen, gegebenenfalls mit bis zu 4 Substituenten substituierten, anellierten, aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

- 5 D_G einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
- 10 X_G CR_G¹ oder Stickstoff, im Fall einer Einfachbindung an Strukturelement L oder Kohlenstoff, im Fall einer Doppelbindung an Strukturelement L,
- 15 W_G -Y_G-N(R_G⁵)- oder -N(R_G⁵)-Y_G-,
- Y_G CO, CS, C=NR_G² oder CR_G³R_G⁴,
- 20 R_G¹ Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkoxyrest,
- R_G² Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₃-C₇-Cycloalkyl- oder -O-C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls
- 25 substituierten Aryl-, -O-Aryl, Arylalkyl- oder -O-Alkylen-Arylrest,
- R_G³, R_G⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₄-Alkoxyrest oder beide Reste R_G³ und R_G⁴ zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- oder beide Reste R_G³ und R_G⁴ zusammen einen, gegebenenfalls substituierten
- 30 C₃-C₇-Cycloalkylrest,
- mit der Maßgabe, daß als Substituenten der C₁-C₆-Alkylreste die Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausgeschlossen sind,
- 40 R_G⁵ einen Rest R_G^{5A} oder einen Rest C₀-C₆-Alkylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Alkenylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Alkinylen-R_G^{5B}, C₁-C₆-Oxoalkylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Oxoalkenylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Oxoalkinylen-R_G^{5B}, C₁-C₄-Aminoalkylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Aminoalkenylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Aminoalkinylen-R_G^{5B}, C₂-C₄-Alkylen-R_G^{5B}, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe R_G^{5A} und R_G^{5C} substituiert,
- 45

7

R_G^{5A} ein Rest COR_G^{5G} , $COC(R_G^{5E})_2(R_G^{5H})$, CSR_G^{5G} , $S(O)_{g1}-OR_G^{5E}$,
 $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $PO(OR_G^{5E})$, $PO(OR_G^{5E})_2$, $B(OR_G^{5E})_2$,
 NO_2 oder Tetrazolyl,

5 R_G^{5B} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_7 -Cycloheteroalkyl-, Aryl-
oder Hetarylrest,

10 R_G^{5C} Wasserstoff, Halogen, CN, NO_2 , OR_G^{5D} , CF_3 , oder
einen Rest $N(R_G^{5E})(R_G^{5D})$, $CF_3S(O)_{g2}$, $CO_2R_G^{5E}$,
 $CO-N(R_G^{5E})_2$, C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} ,
 C_2-C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} oder C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} ,

15 R_G^{5D} ein Rest R_G^{5E} , $-CO-R_G^{5E}$, $CO-OR_G^{5J}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$,
 $S(O)_{g1}-R_G^{5E}$ oder $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,

20 R_G^{5E} Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- C_0-C_6 -alkylen-, C_3-C_7 -Cycloalkyl-,
 C_0-C_6 -alkylen-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{5F} einen Rest R_G^{5E} , $CO-R_G^{5E}$ oder $CO-OR_G^{5E}$,

25 R_G^{5G} einen Rest OR_G^{5E} , $N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $N(R_G^{5E})-SO_2-R_G^{5E}$,
 $N(R_G^{5E})(OR_G^{5E})$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-OR_G^{5E}$,
 $O-C(R_G^{5E})_2-O-CO-R_G^{5E}$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-N(R_G^{5E})_2$ oder CF_3 ,

R_G^{5H} einen Rest OR_G^{5E} , CN, $S(O)_{g2}-R_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,
 $CO-R_G^{5E}$, $C(O)N(R_G^{5E})_2$ oder $CO_2-R_G^{5E}$,

30 R_G^{5J} Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter
 C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl- C_0-C_6 -Alkylenrest,

g_1 1 oder 2 und

35 g_2 0, 1 oder 2

bedeuten,

40 mit der Maßgabe, daß im Fall $W_G = -Y_G-N(R_G^5)-$ für R_G^5 der
Rest $-(CH_2)_m-COR_G^6$ ausgeschlossen ist, wobei

m 1 oder 2,

45 R_G^6 $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'''$, $-NR'OR'$, $-OCR'_2C(O)OR'$,
 $-OCR'_2OC(O)R'$, $-OCR'_2C(O)NR'_2$, $-CF_3$ oder $-COC(R')_2R_G^7$,

8

R_G^7 $-OR'$, $-CN$, $-S(O)_rR'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(O)R'C(O)NR'_2$ oder $-CO_2R'$,

r 0, 1 oder 2

5

R' Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

R'' R' , $-C(O)R'$ oder $-C(O)OR_G^8$,

10

R''' C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

R_G^8 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_0 - C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl,

15

bedeuten.

20

B ein Strukturelement, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzestmöglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand von 4 bis 15 Atombindungen zu

25

Strukturelement G aufweist,

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Prodrugs und die enantiomerenreinen oder diastereomerenreinen und tautomeren Formen.

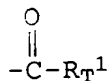
30

In Strukturelement L wird unter T eine Gruppe $COOH$, ein zu $COOH$ hydrolysisierbarer Rest oder ein zu $COOH$ bioisosterer Rest verstanden.

35 Unter einem zu $COOH$ hydrolysisierbaren Rest wird ein Rest verstanden, der nach Hydrolyse in eine Gruppe $COOH$ übergeht.

Beispielhaft sei für einen zu $COOH$ hydrolysisierbaren Rest T die Gruppe

40



erwähnt, in der R_T^1 die folgende Bedeutung hat:

45

- a) OM, wobei M ein Metallkation, wie ein Alkalimetallkation, wie Lithium, Natrium, Kalium, das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations, wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie beispielsweise primäres, sekundäres, tertiäres oder quartäres C₁-C₄-Alkylammonium oder Ammoniumion sein kann, wie beispielsweise ONa, OK oder OLi,
- b) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierter C₁-C₈-Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy, Pentoxy, Hexoxy, Heptoxy, Octoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder Pentafluorethoxy
- c) ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls mit Halogen substituierten C₁-C₄-Alkylthioest wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthioest
- d) ein gegebenenfalls substituierter -O-Alkylen-Arylrest, wie beispielsweise -O-Benzyl
- e) R_T¹ ferner ein Rest -(O)_m-N(R¹⁸)(R¹⁹), in dem m für 0 oder 1 steht und R¹⁸ und R¹⁹, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:
- Wasserstoff,
- einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
- C₁-C₆-Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl oder die entsprechenden substituierten Reste, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder i-Butyl,

C₂-C₆-Alkenylrest, wie beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

C₂-C₆-Alkynylrest, wie beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder 1-Methyl-2-butinyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

C₃-C₈-Cycloalkyl, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl oder die entsprechenden substituierten Reste,

oder einen Phenylrest, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, beispielsweise ein- bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl,

2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl,

- oder R^{18} und R^{19} bilden gemeinsam eine zu einem Cyclus geschlossene, gegebenenfalls substituierte, z.B. durch C_1 - C_4 -Alkyl substituierte C_4 - C_7 -Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie beispielsweise
- 5 $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,
 10 $-CH_2-S-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$, $-NH-(CH_2)_3-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$,
 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_3-$, $-CO-(CH_2)_2-CO-$ oder
 $-CO-(CH_2)_3-CO-$.

- Unter einem zu COOH bioisosteren Rest werden Reste verstanden,
- 15 die in Wirkstoffen die Funktion einer Gruppe COOH durch äquivalente Bindungsdonor/Akzeptorfähigkeiten oder durch äquivalente Ladungsverteilung ersetzen können.

- Beispielhaft seien als zu -COOH bioisostere Reste die Reste, wie
- 20 in "The Practice of Medicinal Chemistry, Editor: C.G. Wermuth, Academic Press 1996, Seite 125 und 216 beschrieben genannt, insbesondere die Reste $-P=O(OH)_2$, $-SO_3H$, Tetrazol oder Acylsulfonamide.

- 25 Bevorzugte Reste T sind $-COOH$, $-CO-O-C_1-C_8$ -Alkyl oder $-CO-O$ -Benzyl.

- Der Rest -U- in Strukturelement L stellt einen Spacer, ausgewählt aus der Gruppe $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder
- 30 $=CR_L^1-$ dar. Im Fall des Restes $=CR_L^1-$ ist das Strukturelement L mit dem Strukturelement G über eine Doppelbindung verknüpft.

X_L bedeutet einen Rest $CR_L^3R_L^4$, NR_L^3 , Sauerstoff oder Schwefel.

- 35 Bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-CR_L^1=CR_L^2-$, Ethinylen oder $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$, wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1) oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

- Besonders bevorzugte Reste -U- sind die Reste $-(X_L)_a-(CR_L^1R_L^2)_b-$,
- 40 wobei X_L vorzugsweise $CR_L^3R_L^4$ ($a = 0$ oder 1) oder Sauerstoff ($a = 1$) bedeutet.

- Unter einem Halogenrest wird unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise F, Cl, Br oder I, vorzugsweise F
- 45 verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_6 -Alkylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 5 2-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl oder 1-Ethyl-10 2-methylpropyl, vorzugsweise verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_4 -Alkylreste wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl, besonders bevorzugt Methyl verstanden.

15 Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_2 - C_6 -Alkenylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Vinyl, 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-20 2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 25 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 30 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder 3-Methyl-2-pentenyl verstanden.

35

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C_2 - C_6 -Alkinylrest werden unter R_L^1 , R_L^2 , R_L^3 oder R_L^4 in Strukturelement L beispielsweise Ethinyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 40 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl, 1-Methyl-4-pentinyl, 2-Methyl-3-pentinyl, 2-Methyl-4-pentinyl, 3-Methyl-4-pentinyl, 4-Methyl-2-pentinyl, 1,1-Dimethyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-3-butinyl, 1,2-Dimethyl-3-butinyl, 45 2,2-Dimethyl-3-butinyl, 1-Ethyl-2-butinyl, 1-Ethyl-3-butinyl, 2-Ethyl-3-butinyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propinyl, vorzugsweise

Ethynyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl oder
1-Methyl-2-butinyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C₃-C₇-Cycloalkylrest
5 werden unter R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ in Strukturelement L beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkoxyrest werden
10 unter R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ in Strukturelement L beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy verstanden.

Die Reste -CO-NH(C₁-C₆-Alkyl), -CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ stellen
15 sekundäre bzw. tertiäre Amide dar und setzen sich aus der Amidbindung und den entsprechenden C₁-C₆-Alkylresten wie vorstehend für R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ beschrieben zusammen.

Die Reste R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ können weiterhin einen Rest
20 C₁-C₂-Alkylen-T, wie beispielsweise Methylen-T oder Ethylen-T,
C₂-Alkenylen-T, wie beispielsweise Ethenylen-T oder
C₂-Alkinylen-T, wie beispielsweise Ethinylen-T,

25 einen Arylrest, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl oder
2-Naphthyl oder

einen Arylalkylrest, wie beispielsweise Benzyl oder Ethylenphenyl
(Homobenzyl)

30 darstellen, wobei die Reste gegebenenfalls substituiert sein
können.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_L¹ und
35 R_L² oder R_L³ und R_L⁴ oder gegebenenfalls R_L¹ und R_L³ zusammen einen,
gegebenenfalls substituierten 3 bis 7 gliedrigen gesättigten oder
ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei
verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,
darstellen.

40 Alle Reste für R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ können gegebenenfalls
substituiert sein. Für die Reste R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ und alle
weiteren, nachstehenden substituierten Reste der Beschreibung
kommen, wenn die Substituenten nicht näher spezifiziert sind,
45 unabhängig voneinander bis zu 5 Substituenten, beispielsweise
ausgewählt aus der folgenden Gruppe in Frage:

- NO₂, -NH₂, -OH, -CN, -COOH, -O-CH₂-COOH, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, wie beispielsweise Methyl, CF₃, C₂F₅ oder CH₂F, -CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-,
- 5 C₁-C₄-Thioalkyl-, -NH-CO-O-C₁-C₄-Alkyl, -O-CH₂-COO-C₁-C₄-Alkyl, -NH-CO-C₁-C₄-Alkyl, -CO-NH-C₁-C₄-Alkyl, -NH-SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-NH-C₁-C₄-Alkyl, -N(C₁-C₄-Alkyl)₂, -NH-C₁-C₄-Alkyl-, oder -SO₂-C₁-C₄-Alkylrest, wie beispielsweise -SO₂-CF₃, einen gegebenenfalls substituierten -NH-CO-Aryl-, -CO-NH-Aryl-, -NH-CO-O-
- 10 Aryl-, -NH-CO-O-Alkylen-Aryl-, -NH-SO₂-Aryl-, -SO₂-NH-Aryl-, -CO-NH-Benzyl-, -NH-SO₂-Benzyl- oder -SO₂-NH-Benzylrest, einen gegebenenfalls substituierten Rest -SO₂-NR_S²R_S³ oder -CO-NR_S²R_S³ wobei die Reste R_S² und R_S³ unabhängig voneinander die Bedeutung wie nachstehend R_L⁵ haben können oder beide Reste R_S² und R_S³ zusammen
- 15 einen 3 bis 6 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, und gegebenenfalls zwei an diesem Heterocyclus substituierte Reste zusammen einen
- 20 anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann darstellen und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes Cyclus ankondensiert
- 25 sein kann.

Wenn nicht näher spezifiziert, können bei allen endständig gebundenen, substituierten Hetarylresten der Beschreibung zwei Substituenten einen anellierten 5- bis 7 gliedrigen, ungesättigten

30 ten oder aromatischen Carbocyclus bilden.

Bevorzugte Reste R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, oder

35 C₃-C₇-Cycloalkylrest oder der Rest -NR_L⁶R_L⁷.

Besonders bevorzugte Reste R_L¹, R_L², R_L³ oder R_L⁴ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkylrest, vorzugsweise Methyl.

40

Die Reste R_L⁵, R_L⁶, R_L⁷ in Strukturelement L bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

45

C₁-C₆-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L¹ beschrieben,

15

NOV 11 1960

C₃-C₇-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L¹ beschrieben,

5 CO-O-C₁-C₆-Alkyl-, SO₂-C₁-C₆-Alkyl- oder CO-C₁-C₆-Alkylrest, der sich aus der Gruppe CO-O, SO₂ oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L¹ beschriebenen C₁-C₆-Alkylresten zusammensetzt,

10 oder einen, gegebenenfalls substituierten CO-O-Alkylen-Aryl-, SO₂-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl- oder CO-Alkylen-Arylrest, der sich aus der Gruppe CO-O, SO₂, oder CO und beispielsweise aus den vorstehend für R_L¹ beschriebenen Aryl- oder Arylalkylresten zusammensetzt.

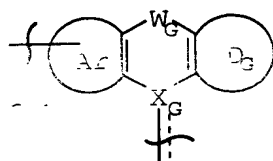
15 Bevorzugte Reste für R_L⁶ in Strukturelement L sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkyl-, CO-O-C₁-C₄-Alkyl-, CO-C₁-C₄-Alkyl- oder SO₂-C₁-C₄-Alkylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes CO-O-Benzyl-, SO₂-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl- oder CO-Arylrest.

20 Bevorzugte Reste für R_L⁷ in Strukturelement L sind Wasserstoff oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C₁-C₄-Alkylrest.

25 Bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

Besonders bevorzugte Strukturelemente L setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelementes zusammen.

30 G stellt ein Strukturelement der Formel I_G dar,



35

wobei das Strukturelement B über Ar und das Strukturelement L über X_G über eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung an das
40 Strukturelement G gebunden ist.

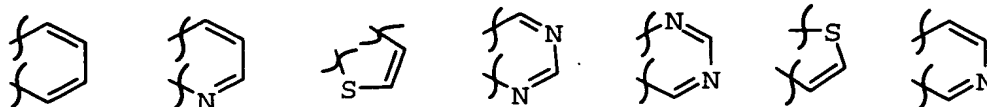
Ar in Strukturelement G bedeutet einen anellierten, gegebenenfalls mit bis zu 4 Substituenten substituierten, anellierten aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus,
45 der bis zu vier verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

Vorzugsweise bedeutet Ar einen gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituierten, anellierten aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

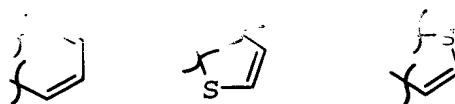
5

Besonders bevorzugt bedeutet Ar einen, gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituierten, aromatischen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:

10



15 insbesondere ausgewählt aus einer der folgenden, zweifach gebundenen Strukturformeln:



20

Das Substitutionsmuster an Ar zum Strukturelement B ist nicht kritisch. Vorzugsweise erfolgt die Substitution, insbesondere bei 5- und 6-gliedrigen Cyclen, ortho oder meta zu W_G , wenn

25 diese Position nicht durch ein Heteroatom besetzt ist.

D_G in Strukturelement G bedeutet einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu vier

30 verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann,

Vorzugsweise bedeutet D_G einen gegebenenfalls mit bis zu zwei Substituenten substituierten, anellierten, aromatischen oder ungesättigten 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus,

35 der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann.

Besonders bevorzugt bedeutet D_G einen, gegebenenfalls substituierten, anellierten, ungesättigten oder aromatischen

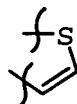
40 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus, beispielsweise ausgewählt aus einer der folgenden zweifach gebundenen Strukturformeln:



45

insbesondere ausgewählt aus einer der folgenden, zweifach gebundenen Strukturformeln:

5



- X_G in Strukturelement G bedeutet CR_G^1 oder Stickstoff, im Fall einer Einfachbindung an Strukturelement L oder Kohlenstoff, im Fall einer Doppelbindung an Strukturelement L.

Vorzugsweise bedeutet X_G CR_G^1 im Fall einer Einfachbindung oder Kohlenstoff im Fall einer Doppelbindung an Strukturelement L.

- 15 Besonders bevorzugt bedeutet X_G CR_G^1 und ist an das Strukturelement L über eine Einfachbindung gebunden.

W_G in Strukturelement G bedeutet den zweifach gebundenen Rest $-Y_G-N(R_G^5)-$ oder $-N(R_G^5)-Y_G-$.

20

Y_G in Strukturelement G bedeutet CO, CS, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$, vorzugsweise CO, $C=NR_G^2$ oder $CR_G^3R_G^4$, besonders bevorzugt CO oder $CR_G^3R_G^4$.

- 25 R_G^1 in Strukturelement X_G bedeutet Wasserstoff, Halogen, wie beispielsweise, Cl, F, Br oder I, eine Hydroxy-Gruppe oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl-, oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben.

30

Bevorzugte Reste für R_G^1 sind Wasserstoff, Hydroxy und gegebenenfalls substituierte C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyreste.

Besonders bevorzugte Reste für R_G^1 sind Wasserstoff und mit

- 35 Carboxy substituierte C_1 - C_4 -Alkyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyreste, insbesondere die Reste $-CH_2COOH$ oder $-O-CH_2COOH$.

- R_G^2 in Strukturelement G bedeutet Wasserstoff, eine Hydroxy-Gruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben,

- einen gegebenenfalls substituierten $-O-C_3-C_7$ -Cycloalkylrest, der sich aus einer Ethergruppe und beispielsweise aus dem vorstehend für R_L^1 beschriebenen C_3 - C_7 -Cycloalkylrest zusammensetzt,

45

H03.1100

einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Arylalkylrest, beispielsweise wie jeweils vorstehend für R_L^1 beschrieben oder

- einen gegebenenfalls substituierten -O-Aryl oder -O-Alkylen-
5 Arylrest, der sich aus einer Gruppe -O- und beispielsweise aus den vorstehend für R_L^1 beschriebenen Aryl- bzw. Arylalkylresten zusammensetzt.

- Bevorzugte Reste R_G^2 in Strukturelement G sind Wasserstoff,
10 Hydroxy oder ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl-, insbesondere Methyl oder C_1 - C_4 -Alkoxyrest, insbesondere Methoxy.

- Als Substituenten kommen beispielsweise die vorstehend erwähnten
15 Substituenten in Frage.

- R_G^3 und R_G^4 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxy-
20 rest oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- oder beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen, gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest,

- mit der Maßgabe, daß als Substituenten der C_1 - C_6 -Alkylreste die
25 Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausgeschlossen sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind als Substituenten für alle Reste R_G^3 und R_G^4 die Gruppe COOH oder Carbonsäureester ausgeschlossen.

30

Unter verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_1 - C_4 -Alkoxyresten werden für R_G^3 oder R_G^4 in Strukturelement G unabhängig voneinander, beispielsweise die entsprechenden jeweils vorstehend

- 35 für R_L^1 beschriebenen Reste verstanden.

Ferner können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- bilden.

- 40 Weiterhin können beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest bilden.

- Bevorzugte Reste für R_G^3 oder R_G^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, und daß beide Reste R_G^3
45 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, wie beispielsweise -O-CH₂-CH₂-O- oder -O-CH₂-O- bilden.

11.11.00

Besonders bevorzugte Reste für R_G^3 oder R_G^4 sind unabhängig voneinander Wasserstoff und daß beide Reste R_G^3 und R_G^4 zusammen ein cyclisches Acetal, insbesondere $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-O-$ bilden.

5

R_G^{5A} bedeutet einen Rest R_G^{5A} oder einen Rest C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Oxoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Oxoalkinylen- R_G^{5B} , C_1-C_4 -Aminoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Aminoalkenylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Aminoalkinylen- R_G^{5B} ,

10 C_2-C_4 -Alkylen- R_G^{5B} , gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe R_G^{5A} und R_G^{5C} substituiert, wobei

R_G^{5A} ein Rest COR_G^{5G} , $COC(R_G^{5E})_2(R_G^{5H})$, CSR_G^{5G} , $S(O)_{g1}-OR_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $PO(OR_G^{5E})$, $PO(OR_G^{5E})_2$, $B(OR_G^{5E})_2$, NO_2 oder

15 Tetrazolyl,

R_G^{5B} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_7 -Cycloheteroalkyl-, Aryl- oder Hetarylrest,

20

R_G^{5C} Wasserstoff, Halogen, CN , NO_2 , OR_G^{5D} , CF_3 , oder einen Rest $N(R_G^{5E})(R_G^{5D})$, $CF_3S(O)_{g2}$, $CO_2R_G^{5E}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$, C_0-C_6 -Alkylen- R_G^{5B} , C_1-C_6 -Oxoalkylen- R_G^{5B} , C_2-C_4 -Alkenylen- R_G^{5B} oder C_2-C_4 -Alkinylen- R_G^{5B} ,

25

R_G^{5D} ein Rest R_G^{5E} , $-CO-R_G^{5E}$, $CO-OR_G^{5J}$, $CO-N(R_G^{5E})_2$, $S(O)_{g1}-R_G^{5E}$ oder $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$,

R_G^{5E} Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-,

30 Aryl- C_0-C_6 -alkylen-, C_3-C_7 -Cycloalkyl- C_0-C_6 -alkylen-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

R_G^{5F} einen Rest R_G^{5E} , $CO-R_G^{5E}$ oder $CO-OR_G^{5E}$.

35 R_G^{5G} einen Rest OR_G^{5E} , $N(R_G^{5E})(R_G^{5F})$, $N(R_G^{5E})-SO_2-R_G^{5E}$, $N(R_G^{5E})(OR_G^{5E})$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-OR_G^{5E}$, $O-C(R_G^{5E})_2-O-CO-R_G^{5E}$, $O-C(R_G^{5E})_2-CO-N(R_G^{5E})_2$ oder CF_3 ,

R_G^{5H} einen Rest OR_G^{5E} , CN , $S(O)_{g2}-R_G^{5E}$, $S(O)_{g1}-N(R_G^{5E})_2$, $CO-R_G^{5E}$,

40 $C(O)N(R_G^{5E})_2$ oder $CO_2-R_G^{5E}$,

R_G^{5J} Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl- C_0-C_6 -Alkylenrest,

45 $g1$ 1 oder 2 und

g2 0, 1 oder 2

bedeuten,

5 mit der Maßgabe, daß im Fall $W_G = -Y_G-N(R_G^5)-$ für R_G^5 der Rest $-(CH_2)_m-COR_G^6$ ausgeschlossen ist, wobei

m 1 oder 2,

10 R_G^6 $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'''$, $-NR'OR'$, $-OCR'_2C(O)OR'$,
 $-OCR'_2OC(O)R'$, $-OCR'_2C(O)NR'_2$, $-CF_3$ oder $-COC(R')_2R_G^7$,

R_G^7 $-OR'$, $-CN$, $-S(O)_rR'$, $S(O)_2N(R')_2$, $-C(O)R'C(O)NR'_2$ oder
 $-CO_2R'$,

15

r 0, 1 oder 2

R Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl- C_0-C_4 -Alkyl
oder Aryl- C_0-C_4 -Alkyl,

20

R R' , $-C(O)R'$ oder $-C(O)OR_G^8$,

R''' C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl- C_0-C_4 -Alkyl oder Aryl- C_0-C_4 -
Alkyl,

25

R_G^8 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl- C_0-C_4 -Alkyl
oder Aryl- C_0-C_4 -Alkyl,

bedeuten.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform von R_G^5 ist auch im Fall
 $W_G = -N(R_G^5)-Y_G-$ für R_G^5 der Rest $-(CH_2)_m-COR_G^6$ ausgeschlossen.

Weiter bevorzugte Reste für R_G^5 sind Wasserstoff,

35

C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl wie beispiels-
weise vorstehend für R_L^1 beschrieben,

ein Rest $COO-C_1-C_6$ -Alkyl, $SO_2-C_1-C_6$ -Alkyl oder $CO-C_1-C_6$ -Alkyl

40

der sich aus der Gruppe COO , SO_2 oder CO und den vorstehend
beschriebenen C_1-C_6 -Alkylresten zusammensetzt,

ein Rest $COO-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl, SO_2 -Aryl, CO -Aryl, CO -Hetaryl,
 $SO_2-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl oder $CO-C_1-C_4$ -Alkylen-Aryl.

45

H 0 0 1 1 0 0

21

Besonders bevorzugte Reste für R_G^5 sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl, CH_2CF_3 , Benzyl oder Homobenzyl, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls mit einem C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthioest, CF_3 , OH oder Halogen substituiert sein
5 kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste für R_G^5 sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder CH_2CF_3 .

- 10 Bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest des Strukturelements G zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den
15 bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

Ganz besonders bevorzugte Strukturelemente G setzen sich aus den besonders bevorzugten Resten des Strukturelements G zusammen.

- 20 Unter Strukturelement B wird ein Strukturelement verstanden, enthaltend mindestens ein Atom das unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-Akzeptor Wasserstoffbrücken ausbilden kann, wobei mindestens ein Wasserstoff-Akzeptor-Atom entlang des kürzest-möglichen Weges entlang des Strukturelementgerüsts einen Abstand
25 von 4 bis 15 Atombindungen zu Strukturelement G aufweist. Die Ausgestaltung des Strukturgerüsts des Strukturelementes B ist weit variabel.

- Als Atome, die unter physiologischen Bedingungen als Wasserstoff-
30 Akzeptoren Wasserstoffbrücken ausbilden können, kommen beispielsweise Atome mit Lewisbaseneigenschaften in Frage, wie beispielsweise die Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel.

- Unter physiologischen Bedingungen wird ein pH-Wert verstanden,
35 der an dem Ort in einem Organismus herrscht, an dem die Liganden mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Im vorliegenden Fall weisen die physiologischen Bedingungen einen pH-Wert von beispielsweise 5 bis 9 auf.

- 40 In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement B ein Strukturelement der Formel I_B ,



- 45 wobei A und E folgende Bedeutung haben:

NO 3.11.00

22

A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe:

5 ein 4- bis 8-gliedriger monocyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 4 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können,
10 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

oder

15 ein 9- bis 14-gliedriger polycyclischer gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Kohlenwasserstoff, der bis zu 5 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O oder S, enthalten kann, wobei jeweils unabhängig voneinander der gegebenenfalls enthaltene Ring-Stickstoff oder die Kohlenstoffe substituiert sein können,
20 mit der Maßgabe daß mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S im Strukturelement A enthalten ist,

25 ein Rest



30

wobei

Z_A^1 Sauerstoff, Schwefel oder gegebenenfalls substituiertes Stickstoff- und

35

Z_A^2 gegebenenfalls substituierten Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten,

40

oder ein Rest



45

H 0 0 1 1 0 0

23

wobei

 R_A^{18} , R_A^{19}

5 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
 C_1-C_8 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-,
10 C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkyl-
aminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen,
gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocyclo-
alkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3-C_7 -Cyclo-
alkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-,
15 C_1-C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-
Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen
Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$
bedeuten,

und

20 E ein Spacer-Strukturelement, das Strukturelement A mit dem
Strukturelement G kovalent verbindet, wobei die Anzahl
der Atombindungen entlang des kürzestmöglichen Weges ent-
lang des Strukturelementgerüstes E 3 bis 14 beträgt.

25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das
Strukturelement A ein Strukturelement ausgewählt aus der Gruppe
der Strukturelemente der Formeln I_A^1 bis I_A^{18} ,

30

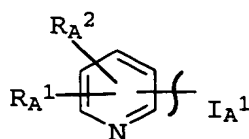
35

40

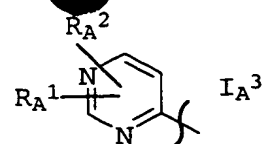
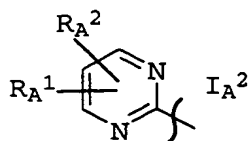
45

24

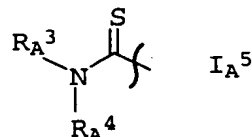
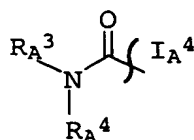
NOV 11 1966



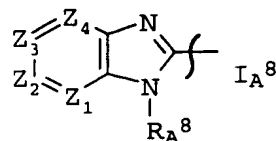
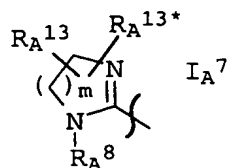
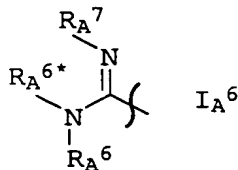
5



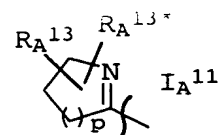
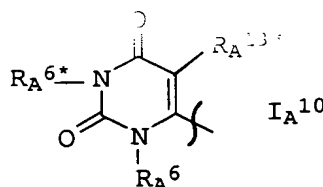
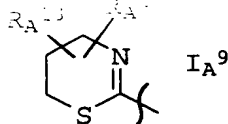
10



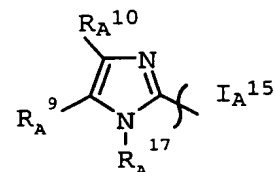
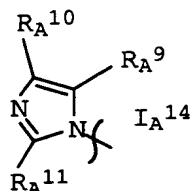
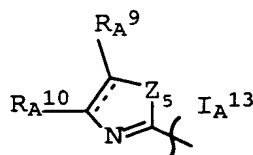
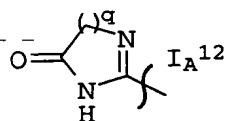
15



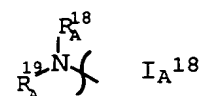
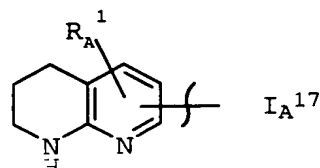
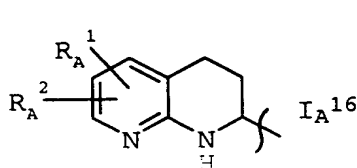
20



25



30



35

wobei

m, p, q

unabhängig voneinander 1, 2 oder 3,

40

RA¹, RA²

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen,
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C₁-C₆-Alkyl- oder CO-C₁-C₆-Alkylrest oder
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl-, Hetarylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest oder
einen Rest CO-O-RA¹⁴, O-RA¹⁴, S-RA¹⁴, N-RA¹⁵RA¹⁶, CO-N-RA¹⁵RA¹⁶

45

5

oder $\text{SO}_2\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder beide Reste R_A^{15} und R_A^{16} zusammen einen anellierten, gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann,

10

 R_A^{13} , R_A^{13*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$,

15

wobei

20

R_A^{14} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Alkylen-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder C_1 - C_6 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

25

 ~~R_A^{15} , R_A^{16} ,~~

30

~~unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, CO-C_1 - C_6 -Alkyl-, $\text{SO}_2\text{-C}_1$ - C_6 -Alkyl-, COO-C_1 - C_6 -Alkyl-, CO-NH-C_1 - C_6 -Alkyl-, Arylalkyl-, COO-Alkylen-Aryl- , $\text{SO}_2\text{-Alkylen-Aryl-}$, $\text{CO-NH-Alkylen-Aryl-}$, $\text{CO-NH-Alkylen-Hetaryl-}$ oder Hetarylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, CO-Aryl- , CO-NH-Aryl- , $\text{SO}_2\text{-Aryl-}$, Hetaryl-, CO-NH-Hetaryl- , oder CO-Hetarylrest~~

35

~~bedeuten~~

40

 R_A^3 , R_A^4

unabhängig voneinander Wasserstoff, $-(\text{CH}_2)_n-(\text{X}_A)_j\text{-R}_A^{12}$, oder beide Reste zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, wobei der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann,

45

wobei

n 0, 1, 2 oder 3,

5 j 0 oder 1,

10 X_A -CO-, -CO-N(R_X¹)-, -N(R_X¹)-CO-, -N(R_X¹)-CO-N(R_X^{1*})-,
-N(R_X¹)-CO-O-, -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂-N(R_X¹)-, -SO₂-O-,
-CO-O-, -O-CO-, -O-CO-N(R_X¹)-, -N(R_X¹)- oder
-N(R_X¹)-SO₂-,

15 R_A^{12} Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen
gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituier-
ten C₂-C₆-Alkinyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest oder einen
mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
substituierten 3-6 gliedrigen, gesättigten oder
20 ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei ver-
schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
kann, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest,
wobei zwei Reste zusammen einen anellierten,
gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo-
25 cyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-
schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls
substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer,
gegebenenfalls substituierter, gesättigter, unge-
sättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert
30 sein kann, oder der Rest R_A^{12} bildet zusammen mit R_X^{1*}
oder R_X^{1*} einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-
Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere
Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N
enthalten kann,

35 R_X^{1*} , R_X^{1*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl-,
C₂-C₁₂-Alkinyl-, CO-C₁-C₆-Alkyl-, CO-O-C₁-C₆-Alkyl-
40 oder SO₂-C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl, Arylalkyl-,
CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl,
SO₂-Aryl-, Hetaryl, CO-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-
45 Arylrest,

R_A^6 , R_A^{6*}

Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-,
-CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl-, Arylalkyl-, -CO-O-Alkylen-Aryl-,
5 -CO-O-Allyl-, -CO- C_1 - C_4 -Alkyl-, -CO-Alkylen-Aryl-,
 C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder -CO-Allylrest oder in Struktur-
element I_A^7 beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} zusammen einen
gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ring-
10 stickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche
Heteroatome O, N, S enthalten kann,

R_A^7 Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten
oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
15 C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- oder
-O-CO- C_1 - C_4 -Alkylrest, oder einen gegebenenfalls
substituierten Arylalkyl-, -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-,
-O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest, oder beide
20 Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substi-
tuierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus,
der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere
verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
kann,

25 R_A^8 Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C_1 - C_4 -Alkyl-, CO- C_1 - C_4 -
Alkyl-, SO₂- C_1 - C_4 -Alkyl- oder CO-O- C_1 - C_4 -Alkylrest oder
einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, CO-Aryl-,
SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-,
30 CO-O-Alkylen-Aryl- oder Alkylen-Arylrest,

R_A^9 , R_A^{10}
unabhängig voneinander Wasserstoff, -CN, Halogen.
einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
35 substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls
substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cyclo-
alkylrest oder einen Rest CO-O- R_A^{14} , O- R_A^{14} , S- R_A^{14} ,
NR_A¹⁵ R_A^{16} , SO₂-NR_A¹⁵ R_A^{16} oder CO-NR_A¹⁵ R_A^{16} , oder beide Reste
 R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis
40 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen
Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei ver-
schiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten
kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder
verschiedenen Resten substituiert ist,

45

- 5 R_A^{11} Wasserstoff, -CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, C_3 - C_7 -Cycloalkylrest oder einen Rest $CO-O-R_A^{14}$, $O-R_A^{14}$, $S-R_A^{14}$, $NR_A^{15}R_A^{16}$, $SO_2-NR_A^{15}R_A^{16}$ oder $CO-NR_A^{15}R_A^{16}$,
- 10 R_A^{17} Wasserstoff oder in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist,
- 15 R_A^{18} , R_A^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl-, C_1 - C_5 -Alkylen-
20 C_1 - C_4 -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen- C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkyl-,
25 C_1 - C_4 -Alkylen-Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest, oder einen von R_G^{11} unabhängigen Rest $-SO_2-R_G^{11}$, $-CO-OR_G^{11}$, $-CO-NR_G^{11}R_G^{11*}$ oder $-CO-R_G^{11}$
- 30 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C- C_1 - C_4 -Alkyl- oder C- C_1 - C_4 -Alkoxyrest,
- 35 Z^5 NR_A^3 , Sauerstoff oder Schwefel bedeuten.

- In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet das Strukturelement A ein Strukturelement der Formeln I_A^1 ,
40 I_A^4 , I_A^7 , I_A^8 oder I_A^9 .

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest werden für R_A^1 oder R_A^2 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden vorstehend für R_G^1
45 beschriebenen Reste, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl verstanden.

Der verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Rest CO-C₁-C₆-Alkyl setzt sich für R_A¹ oder R_A² in den Strukturelementen I_A¹, I_A², I_A³ oder I_A¹⁷ beispielsweise aus der Gruppe CO und den vorstehenden für R_A¹ oder R_A² beschrieben, verzweigten
15 oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylresten zusammen.

Unter gegebenenfalls substituierten Hetaryl-, Hetarylalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylresten werden für R_A¹ oder
10 R_A² unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen, Reste verstanden.

Die gegebenenfalls substituierten Reste CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴, NR_A¹⁵R_A¹⁶, CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder SO₂NR_A¹⁵R_A¹⁶ setzten sich für R_A¹ oder
15 R_A² beispielsweise aus den Gruppen CO-O, O, S, N, CO-N bzw. SO₂-N und den nachstehend näher beschriebenen Resten R_A¹⁴, R_A¹⁵ bzw. R_A¹⁶ zusammen.

Ferner können beide Reste R_A¹ und R_A² zusammen einen anellierten,
20 gegebenenfalls substituierten, 5- oder 6-gliedrigen, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus der bis zu drei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, N, oder S enthalten kann, bilden.

25 R_A¹³ und R_A^{13*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, CN,

Halogen, wie beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituier-
30 ten C₁-C₆-Alkylrest, wie beispielsweise vorstehend für R_G¹ beschrieben, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl oder

einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, S-R_A¹⁴,
35 NR_A¹⁵R_A¹⁶, SO₂NR_A¹⁵R_A¹⁶ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶ wie jeweils vorstehend für R_A¹ beschrieben.

Bevorzugte Reste für R_A¹³ und R_A^{13*} sind die Reste Wasserstoff, F, Cl, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituiert
40 tuerter C₁-C₆-Alkylrest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl oder ein Rest CO-O-R_A¹⁴, O-R_A¹⁴, NR_A¹⁵R_A¹⁵, SO₂-NR_A¹⁵R_A¹⁵ oder CO-NR_A¹⁵R_A¹⁶.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
45 substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, Alkylen-Cycloalkyl-, Alkylen-C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-

H. 03. 11. 00

rest werden für R_A^{14} in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

5 Unter gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Alkylhetarylresten werden für R_A^{14} in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

10 Bevorzugte Reste für R_A^{14} sind Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C_1 - C_6 -Alkylrest und gegebenenfalls substituiertes Benzyl.

15 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest werden für R_A^{15} oder R_A^{16} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{14} beschriebenen Reste verstanden.

20 Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, SO_2 - C_1 - C_6 -Alkyl-, COO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO -NH- C_1 - C_6 -Alkyl-, COO -Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Aryl-, CO -NH-Alkylen-Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylreste oder die gegebenenfalls substituierten CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, CO -NH-Aryl-,
25 CO -NH-Hetaryl- oder CO -Hetarylreste setzten sich für R_A^{15} oder R_A^{16} beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen $-CO$ -, $-SO_2$ -, $-CO-O$ -, $-CO-NH$ - und den entsprechend, vorstehend beschriebenen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, Hetarylalkyl- oder Arylalkylresten oder den ent-
30 sprechenden gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Hetarylresten zusammen.

Unter einem Rest $-(CH_2)_n-(X_A)_j-R_A^{12}$ wird für R_A^1 oder R_A^4 unabhängig voneinander ein Rest verstanden, der sich aus den entsprechenden
35 Resten $-(CH_2)_n$ -, $(X_A)_j$ und R_A^{12} zusammensetzt. Dabei kann n : 0, 1, 2 oder 3 und j : 0 oder 1 bedeuten.

X_A stellt einen zweifach gebundenen Rest, ausgewählt aus der Gruppe $-CO$ -, $-CO-N(R_X^1)$ -, $-N(R_X^1)-CO$ -, $-N(R_X^1)-CO-N(R_X^{1*})$ -,
40 $-N(R_X^1)-CO-O$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-SO_2$ -, $-SO_2-N(R_X^1)$ -, $-SO_2-O$ -, $-CO-O$ -, $-O-CO$ -, $-O-CO-N(R_X^1)$ -, $-N(R_X^1)$ - oder $-N(R_X^1)-SO_2$ - dar.

R_A^{12} bedeutet Wasserstoff,

45 einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, wie vorstehend für R_G^7 beschrieben,

einen gegebenenfalls mit C₁-C₄-Alkyl oder Aryl substituierten C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest,

- oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten
- 5 substituierten, 3-6 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl,
- 10 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl, 6-Pyridazinyl,
- 15 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, Triazinyl.

- ferner können R_A¹ und R_X¹ oder R_X^{1*} zusammen einen gesättigten oder ungesättigten C₃-C₇-Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls
- 20 bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann.

- Vorzugsweise bildet der Rest R_A¹² zusammen mit dem Rest R_X¹ oder R_X^{1*} ein cyclisches Amin als C₃-C₇-Heterocyclus, für den Fall,
- 25 daß die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie beispielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl, N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie
- 30 beispielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z (Benzyloxycarbonyl), Tosyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl, -SO₂-Phenyl oder -SO₂-Benzyl ersetzt sein können.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
- 35 substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl-, vorzugsweise C₂-C₆-Alkynyl- oder C₂-C₆-Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl- oder Hetarylrest werden für R_X¹ und R_X^{1*} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G⁷ beschriebenen Reste
- 40 verstanden.

- Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte C₁-C₆-Alkoxyalkyl für R_X¹ und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Methoxymethylen, Ethoxymethylen, t-Butoxymethylen,
- 45 Methoxyethylen oder Ethoxyethylen.

Bevorzugte, verzweigte oder unverzweigte, gegebenenfalls substituierte Reste $\text{CO-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{CO-O-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CO-O-Alkylen-Aryl , CO-Alkylen-Aryl , CO-Aryl , $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, CO-Hetaryl oder $\text{SO}_2\text{-Alkylen-Aryl}$ setzen sich vorzugsweise aus den vorstehend beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, Arylalkyl-, Aryl- oder Hetarylresten und den Resten $-\text{CO-}$, $-\text{O-}$, $-\text{SO}_2\text{-}$ zusammen.

Bevorzugte Reste für R_X^1 und R_X^{1*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl und Propargyl.

10

R_A^3 und R_A^4 können ferner zusammen einen 3 bis 8 gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen N-Heterocyclus der zusätzlich zwei weitere, gleiche oder verschiedene Heteroatome O, N, oder S enthalten kann, bilden, wobei der Cyclus gegebenenfalls

15 substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituierter, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann.

R_A^5 bedeutet einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl-}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$ oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl, Hetaryl-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkenylrest, wie beispielsweise vorstehend für R_G^7 beschrieben.

25

R_A^6 und R_A^{6*} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten

$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl,

$-\text{CO-O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-}$ oder $-\text{CO-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylrest}$ wie beispielsweise aus der Gruppe $-\text{CO-O-}$ bzw. $-\text{CO-}$ und den vorstehend beschriebenen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylresten}$ zusammengesetzt,

Arylalkylrest, wie vorstehend für R_G^7 beschrieben,

$-\text{CO-O-Alkylen-Aryl-}$ oder $-\text{CO-Alkylen-Arylrest}$ wie beispielsweise aus der Gruppe $-\text{CO-O-}$ bzw. $-\text{CO-}$ und den vorstehend beschriebenen Arylalkylresten zusammengesetzt,

$-\text{CO-O-Allyl-}$ oder $-\text{CO-Allylrest}$,

45 oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$, wie beispielsweise vorstehend für R_G^7 beschrieben.

Ferner können beide Reste R_A^6 und R_A^{6*} in Strukturelement I_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.

- R_A^7 bedeutet Wasserstoff, -OH, -CN, -CONH₂, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_A^6 beschrieben, C₁-C₄-Alkoxy-,
- 10 Arylalkyl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest, beispielsweise wie vorstehend für R_L^{14} beschrieben, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten -O-CO-C₁-C₄-Alkylrest, der sich aus der Gruppe -O-CO- und beispielsweise aus den vorstehend erwähnten C₁-C₄-Alkylresten zusammensetzt oder einen
- 15 gegebenenfalls substituierten -O-Alkylen-Aryl-, -O-CO-Aryl-, -O-CO-Alkylen-Aryl- oder -O-CO-Allylrest der sich aus den Gruppen -O- bzw. -O-CO- und beispielsweise aus den entsprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Resten zusammensetzt.
- 20 Ferner können beide Reste R_A^6 und R_A^7 zusammen einen gegebenenfalls substituierten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu zwei weitere verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, bilden.
- 25 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder Arylalkylrest werden für R_A^8 in Strukturelement A beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{15} beschriebenen Reste verstanden, wobei sich die Reste
- 30 CO-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, CO-Aryl, SO₂-Aryl, CO-O-Aryl, CO-Alkylen-Aryl, SO₂-Alkylen-Aryl oder CO-O-Alkylen-Aryl analog zu den anderen zusammengesetzten Resten aus der Gruppe CO, SO₂ oder COO und beispielsweise aus dem entsprechenden vorstehend für R_A^{15} beschriebenen C₁-C₄-Alkyl-,
- 35 Aryl- oder der Arylalkylresten zusammensetzten und diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkylrest oder einen gegebenenfalls

40 substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder C₃-C₇-Cycloalkylrest werden jeweils für R_A^9 oder R_A^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{14} beschriebenen Reste verstanden, vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl.

Unter einem Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ werden jeweils für R_A^9 oder R_A^{10} unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^{13} beschriebenen Reste verstanden.

5

Ferner können beide Reste R_A^9 und R_A^{10} zusammen in Strukturelement I_A^{14} einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann und

10 gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter Substituenten werden in diesem Fall insbesondere Halogen, CN, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substi-

15 tuierter $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylrest, wie beispielsweise Methyl oder Trifluormethyl oder die Reste O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $-(\text{R}_A^8)\text{HN-C-N-R}_A^7$ verstanden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls

20 substituierten $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest oder einen Rest CO-O-R_A^{14} , O-R_A^{14} , S-R_A^{14} , $\text{NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$, $\text{SO}_2\text{-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ oder $\text{CO-NR}_A^{15}\text{R}_A^{16}$ werden für R_A^{11} beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_A^9 beschriebenen Reste verstanden.

25

Ferner können in Strukturelement I_A^{16} beide Reste R_A^9 und R_A^{17} zusammen einen 5 bis 7 gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der zusätzlich zum Ringstickstoff bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten

30 kann und gegebenenfalls mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituiert ist, bilden.

Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl-, $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkynyl-,

35 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylen- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, mono- und bis-Alkylaminoalkylen- oder Acylaminoalkylenrest oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen- $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl-, Arylalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkyl-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen-Heterocycloalkenyl-

40 oder Hetarylalkylrest, oder einen Rest $-\text{SO}_2\text{-R}_G^{11}$, $-\text{CO-OR}_G^{11}$, $-\text{CO-NR}_G^{11}\text{R}_G^{12}$ oder $-\text{CO-R}_G^{11}$ werden für R_A^{13} und R_A^{19} unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^{12} beschriebenen

Reste, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkylrest

45 verstanden.

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 bedeuten unabhängig voneinander Stickstoff, C-H, C-Halogen, wie beispielsweise C-F, C-Cl, C-Br oder C-I oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C₁-C₄-Alkylrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und bei-
 5 spielsweise einem vorstehend für R_A^6 beschriebenen C₁-C₄-Alkylrest zusammensetzt oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituieren C-C₁-C₄-Alkoxyrest, der sich aus einem Kohlenstoffrest und beispielsweise einem vorstehend für R_A^7 beschriebenen C₁-C₄-Alkoxyrest zusammensetzt.

10

Z^5 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder einen Rest NR_A^8 .

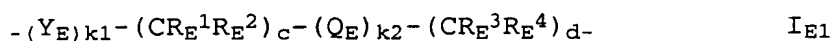
Bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement A gehörenden Reste
 15 zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

Besonders bevorzugte Strukturelemente A setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements A zusammen.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform wird unter dem Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement verstanden, daß aus einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten und Heteroatome enthaltenden aliphatischen C₂-C₃₀-Kohlenwasserstoffrest und/oder aus einem 4- bis 20 gliedrigen, gegebenenfalls
 25 substituierten und Heteroatome enthaltenden, aliphatischen oder aromatischen mono- oder polycyclischen Kohlenwasserstoffrest besteht.

In einer weiter bevorzugten Ausführungsform wird das Spacer-
 30 Strukturelement E aus zwei bis vier Teilstrukturelementen, ausgewählt aus der Gruppe E^1 und E^2 zusammensetzt, wobei die Reihenfolge der Verknüpfung der Teilstrukturelemente beliebig ist und E^1 und E^2 folgende Bedeutung haben:

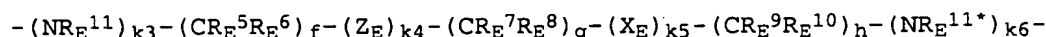
35 E^1 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E1}



und

40

E^2 ein Teilstrukturelement der Formel I_{E2}



45

I_{E2} ,

H 03.11.00

wobei

- c, d, f, g, h
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,
- 5
k1, k2, k3, k4, k5, k6
unabhängig voneinander 0 oder 1,
- 10
 X_E , Q_E
unabhängig voneinander einen gegebenenfalls
substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder poly-
cyclischen, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasser-
stoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche
oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe
15 N, O oder S enthalten kann, wobei die Ringkohlenstoffe
und/oder die Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert
sein können,
- 20
 Y_E , Z_E
unabhängig voneinander CO, $-N(R_E^{11})-$, $CO-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CO$,
Schwefel, SO, SO_2 , $SO_2-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-SO_2$, CS, $CS-NR_E^{12}$,
 $-C(R_E^{13})(R_E^{14})-$, $NR_E^{12}-CS$, $CS-O$, $O-CS$, $CO-O$, $O-CO$, Sauer-
stoff, Ethinylen, $CR_E^{13}-O-CR_E^{14}$, $C(=CR_E^{13}R_E^{14})$, $CR_E^{13}=CR_E^{14}$,
25 $-CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}-$ oder $-CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$,
- 30
 R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 , R_E^{10}
unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, eine
Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten,
gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -
Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest,
einen Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$, einen gegebenenfalls
substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-,
Hetaryl- oder Hetarylalkylrest oder unabhängig von-
einander jeweils zwei Reste R_E^1 und R_E^2 oder R_E^3 und R_E^4
35 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen
einen 3 bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten,
gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus,
der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S
enthalten kann,
- 40
x 0, 1, 2, 3 oder 4,
- z 0 oder 1,
- 45

37

W_E $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^{2*})-$,
 $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$,
 $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_w^2)-$, $-\text{N}(\text{R}_w^2)-$ oder $-\text{N}(\text{R}_w^2)-\text{SO}_2-$,

5

 R_w^2 , R_w^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_8 -Alkinyl-, $\text{CO}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $\text{CO}-\text{O}$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest,

10

15

R_E^{17} Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl- oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl oder Aryl substituierten C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_2 - C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1 - C_6 -Alkylen- C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7 - C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1 - C_6 -Alkylen- C_7 - C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten, 3- bis 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, oder der Rest R_E^{17} bildet zusammen mit R_w^2 oder R_w^{2*} einen gesättigten oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S oder N enthalten kann,

20

25

30

35

40

 R_E^{11} , R_E^{11*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_{12} -Alkinyl-, $\text{CO}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl-, $\text{CO}-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl-, $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkoxyalkyl-, $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls

45

5 substituierten Hetaryl-, Arylalkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, CO-O-Alkylen-Aryl-, CO-NH-Alkylen-Aryl-, CO-Alkylen-Aryl-, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO₂-Aryl-, CO-Hetaryl-, SO₂-Alkylen-Aryl-, SO₂-Hetaryl- oder SO₂-Alkylen-Hetarylrest,

10 R_E¹² Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₈-Alkynyl-, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest oder einen Rest CO-R_E¹⁶, COOR_E¹⁶ oder SO₂-R_E¹⁶,

15 R_E¹³, R_E¹⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₈-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

20

25 R_E¹⁵ Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest,

30 R_E¹⁶ Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₆-Alkynyl- oder C₁-C₅-Alkylen-C₁-C₄-Alkoxyrest, oder einen, gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-, Hetaryl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Cycloalkyl-, Arylalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylen-C₃-C₇-Heterocycloalkenyl- oder

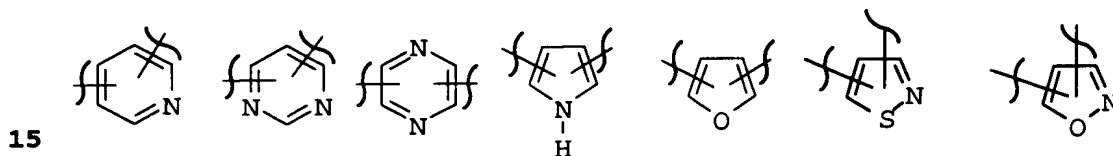
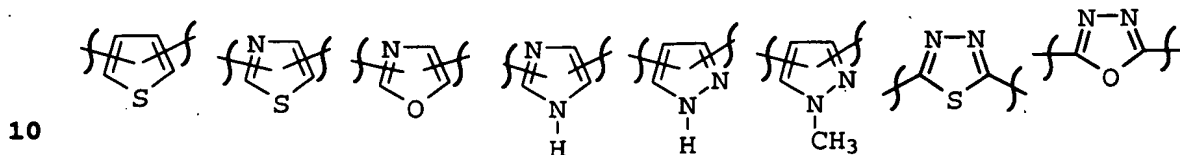
35 Hetarylalkylrest

bedeuten.

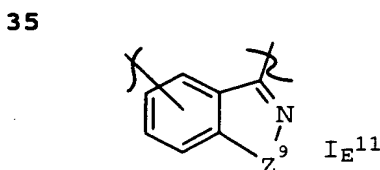
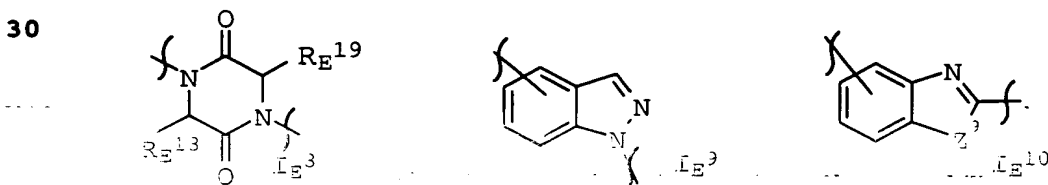
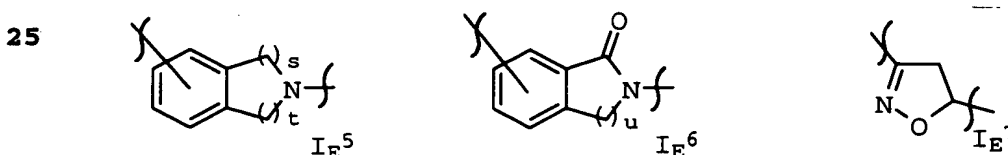
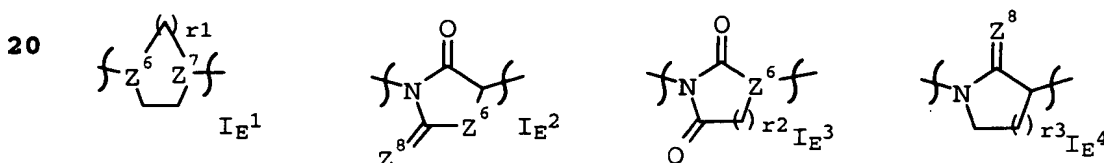
40 Der Koeffizient c bedeutet vorzugsweise 0 oder 1, der Koeffizient d vorzugsweise 1 oder 2, die Koeffizienten f, g, h unabhängig voneinander vorzugsweise 0 oder 1, k⁶ vorzugsweise 0.

45 Unter einem gegebenenfalls substituierten 4 bis 11-gliedrigen mono- oder polycyclischen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, der bis zu 6 Doppelbindungen und bis zu 6 gleiche oder verschiedene Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe N, O, S, ent-

halten kann, wobei die Ringkohlenstoffe oder Ringstickstoffe gegebenenfalls substituiert sein können werden für Q_E und X_E unabhängig voneinander vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Arylen, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenylen 5 oder Naphtylen, gegebenenfalls substituiertes Hetarylen wie beispielsweise die Reste



sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln I_E^1 bis I_E^{11} verstanden,

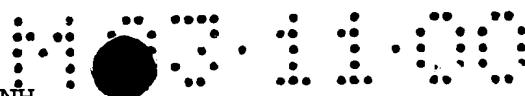


40

wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann. Unter aliphatischen Kohlenwasserstoffen werden beispielsweise gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe verstanden.

45

Z^6 und Z^7 bedeuten unabhängig voneinander CH oder Stickstoff.



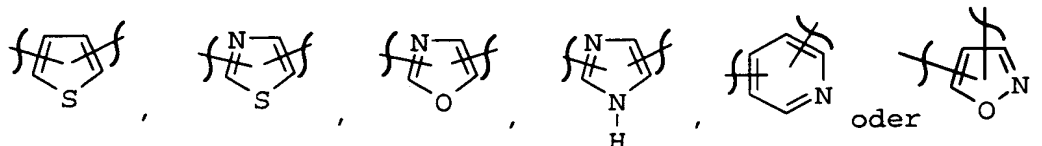
Z^8 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH

Z^9 bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NR_E^{20} .

5 r_1 , r_2 , r_3 und t bedeuten unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3.

s und u bedeuten unabhängig voneinander 0, 1 oder 2.

Besonders bevorzugt bedeuteten X_E und Q_E unabhängig voneinander
10 gegebenenfalls substituiertes Phenylen, einen Rest



15

sowie deren substituierte oder anellierte Derivate, oder Reste der Formeln I_E^1 , I_E^2 , I_E^3 , I_E^4 und I_E^5 , wobei der Einbau der Reste in beiden Orientierungen erfolgen kann.

20

R_E^{18} und R_E^{19} bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-COOH$, eine Hydroxygruppe, Halogen einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, C_2 - C_6 -Alkenyl-, C_2 - C_6 -Alkynyl- oder Alkylen-Cyclo-
25 alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, wie jeweils vorstehend beschrieben.

R_E^{20} bedeutet unabhängig voneinander Wasserstoff, einen ver-
30 zweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_3 - C_{12} -Alkynyl-, CO - C_1 - C_6 -Alkyl-, CO - O - C_1 - C_6 -Alkyl- oder SO_2 - C_1 - C_6 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, CO - O -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl-, SO_2 -Aryl-, Hetaryl-,
35 CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest, vorzugsweise Wasserstoff oder einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest.

Y_E und Z_E bedeuten unabhängig voneinander CO , $-N(R_E^{11})-$, $CO-NR_E^{12}$,
40 $NR_E^{12}-CO$, Schwefel, SO , SO_2 , $SO_2-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-SO_2$, CS , $CS-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CS$, $CS-O$, $O-CS$, $CO-O$, $O-CO$, Sauerstoff, Ethinylen, $-C(R_E^{13})(CR_E^{14})-$, $CR_E^{13}-O-CR_E^{14}$, $C(=CR_E^{13}R_E^{14})$, $CR_E^{13}=CR_E^{14}$, $-CR_E^{13}(OR_E^{15})-CHR_E^{14}$ oder $-CHR_E^{13}-CR_E^{14}(OR_E^{15})-$,

45 vorzugsweise Sauerstoff, $-N(R_E^{11})-$, $-C(R_E^{13})(CR_E^{14})-$, $CO-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-CO$, $SO_2-NR_E^{12}$, $NR_E^{12}-SO_2$ oder $CR_E^{13}=CR_E^{14}$,

besonders bevorzugt Sauerstoff, $-N(R_E^{11})-$, $-C(R_E^{13})(CR_E^{14})-$,
 $CO-NR_E^{12}$ oder $NR_E^{12}-CO$.

- R_E^{12} bedeutet Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten,
 5 gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl- oder
 C_2-C_8 -Alkinylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Hetaryl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkyl Rest,
 wie beispielsweise entsprechend vorstehend für R_G^7 beschrieben
 oder einen Rest $CO-R_E^{16}$, $COOR_E^{16}$ oder $SO_2-R_E^{16}$, vorzugsweise Wasser-
 10 stoff, Methyl, Allyl, Propargyl und Cyclopropyl.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
 substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl- oder C_2-C_6 -Alkinyl-
 rest oder einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkyl-,
 15 Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkylrest, werden für
 R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15} unabhängig voneinander beispielsweise die ent-
 sprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls sub-
 20 stituierten C_1-C_4 -Alkoxyrest werden für R_E^{13} oder R_E^{14} unabhängig
 voneinander beispielsweise die vorstehend für R_A^{14} beschriebenen
 C_1-C_4 -Alkoxyreste verstanden.

- Bevorzugte Alkylen-Cycloalkylreste sind für R_E^{13} , R_E^{14} oder R_E^{15}
 25 unabhängig voneinander beispielsweise die vorstehend für R_G^7
 beschriebenen C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkylreste.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
 substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl-
 30 oder C_1-C_5 -Alkylen- C_1-C_4 -Alkoxyrest, oder einem gegebenenfalls
 substituierten Aryl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkenyl-,
 Hetaryl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Cycloalkyl-,
 Arylalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen- C_3-C_7 -Heterocycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylen-
 C_3-C_7 -Heterocycloalkenyl- oder Hetarylalkylrest werden für R_E^{15}
 35 beispielsweise die entsprechenden, vorstehend für R_G^{11} beschrie-
 benen Reste verstanden.

- Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
 substituierten C_1-C_6 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-, C_2-C_6 -Alkinyl- oder
 40 Alkylen-Cycloalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 C_3-C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Arylalkyl-, Hetaryl- oder Hetarylalkyl-
 rest werden für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9 oder R_E^{10}
 unabhängig voneinander beispielsweise die entsprechenden, vor-
 stehend für R_G^7 erwähnten Reste verstanden.

Ferner können jeweils unabhängig voneinander zwei Reste R_E^3 und R_E^4 oder R_E^5 und R_E^6 oder R_E^7 und R_E^8 oder R_E^9 und R_E^{10} zusammen einen 3- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus, der bis zu drei Heteroatome aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, bilden.

Der Rest $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$ setzt sich aus einem C_0 - C_4 -Alkylenrest, gegebenenfalls einem Bindungselement W_E ausgewählt aus der Gruppe $-CO-$, $-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-$, $-N(R_W^2)-CO-N(R_W^{2*})-$, $-N(R_W^2)-CO-O-$, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2-N(R_W^2)-$, $-SO_2-O-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-O-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-SO_2-$, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe $-CO-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-CO-$, $-O-$, $-SO_2-N(R_W^2)-$, $-N(R_W^2)-$ oder $-N(R_W^2)-SO_2-$, und dem Rest R_E^{17} zusammen, wobei

15 R_W^2 und R_W^{2*}

unabhängig voneinander Wasserstoff, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_5 -Alkyl-, C_2 - C_5 -Alkenyl-, C_2 - C_5 -Alkinyl-, $CO-C_1$ - C_5 -Alkyl-, $CO-O-C_1$ - C_5 -Alkyl- oder SO_2-C_1 - C_5 -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten

20 Hetaryl, Hetarylalkyl, Arylalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, $CO-O$ -Alkylen-Aryl-, CO -Alkylen-Aryl-, CO -Aryl, SO_2 -Aryl-, CO -Hetaryl- oder SO_2 -Alkylen-Arylrest, vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl, Propargyl, und

25 R_E^{17}

Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, CN, Halogen, einen verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten C_1 - C_6 -Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl oder Arylalkylrest, einen gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -

30 Alkyl oder Aryl substituierten C_2 - C_6 -Alkinyl- oder C_2 - C_6 -Alkenylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_1 - C_6 -Alkylen- C_6 - C_{12} -Bicycloalkyl-, C_7 - C_{20} -Tricycloalkyl- oder C_1 - C -Alkylen- C_7 - C_{20} -Tricycloalkylrest, oder einen mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten substituierten; 3- bis

35 8-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Heteroatome O, N, S enthalten kann, wobei zwei Reste zusammen einen anellierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der bis zu drei verschiedene oder gleiche Hetero-

40 atome O, N, S enthalten kann, darstellen können und der Cyclus gegebenenfalls substituiert oder an diesem Cyclus ein weiterer, gegebenenfalls substituiertes, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Cyclus ankondensiert sein kann, wie beispielsweise gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,

45 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 6-Pyrimidyl,

- 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 3-Isöthiazolyl,
4-Isöthiazolyl, 5-Isöthiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl,
5-Imidazolyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 5-Pyridazinyl,
6-Pyridazinyl, 2-(1,3,4-Thiadiazolyl), 2-(1,3,4)-Oxadiazolyl,
5 3-Isöxazolyl, 4-Isöxazolyl, 5-Isöxazolyl oder Triazinyl,

bedeuten.

- Ferner können R_E^{17} und R_W^2 oder R_W^{2*} zusammen einen gesättigten
10 oder ungesättigten C_3 - C_7 -Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls
bis zu zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O, S
oder N enthalten kann.

- Vorzugsweise bilden die Reste R_E^{17} und R_W^2 oder R_W^{2*} zusammen
15 ein cyclisches Amin als C_3 - C_7 -Heterocyclus, für den Fall, daß
die Reste am gleichen Stickstoffatom gebunden sind, wie bei-
spielsweise N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Hexahydroazepinyl,
N-Morpholinyl oder N-Piperazinyl, wobei bei Heterocyclen die
freie Aminprotonen tragen, wie beispielsweise N-Piperazinyl die
20 freien Aminprotonen durch gängige Aminschutzgruppen, wie bei-
spielsweise Methyl, Benzyl, Boc (tert.-Butoxycarbonyl), Z
(Benzyloxycarbonyl), Tosyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-SO_2$ -Phenyl oder
 $-SO_2$ -Benzyl ersetzt sein können.
- 25 Bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 , R_E^9
oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, ein
verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter
 C_1 - C_6 -Alkylrest, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder der Rest
 $-(CH_2)_x-(W_E)_z-R_E^{17}$.
- 30 Besonders bevorzugte Reste für R_E^1 , R_E^2 , R_E^3 , R_E^4 , R_E^5 , R_E^6 , R_E^7 , R_E^8 ,
 R_E^9 oder R_E^{10} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, F, ein
verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter
 C_1 - C_4 -Alkylrest, insbesondere Methyl.
- 35 Unter einem verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls
substituierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxyalkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl-,
 C_2 - C_{12} -Alkinyl- oder Arylalkylrest oder einem gegebenenfalls
substituierten Aryl, Hetaryl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl werden für R_E^{11}
40 und R_E^{11*} in Strukturelement E unabhängig voneinander beispiels-
weise die entsprechenden vorstehend für R_G^7 beschriebenen Reste
verstanden.
- Die verzweigten oder unverzweigten, gegebenenfalls substituierten
45 Reste $CO-C_1-C_6$ -Alkyl, $CO-O-C_1-C_6$ -Alkyl, $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkoxalkyl,
 $CO-NH-C_1-C_6$ -Alkyl oder $SO_2-C_1-C_6$ -Alkylrest oder die gegeben-
falls substituierten Reste $CO-O$ -Alkylen-Aryl, $CO-NH$ -Alkylen-Aryl,

CO-Alkylen-Aryl, CO-Aryl, CO-NH-Aryl, SO₂-Aryl, CO-Hetaryl, SO₂-Alkylen-Aryl, SO₂-Hetaryl oder SO₂-Alkylen-Hetaryl setzen sich für R_E¹¹ und R_E^{11*} unabhängig voneinander beispielsweise aus den entsprechenden Gruppen CO, COO, CONH oder SO₂ und den entsprechenden vorstehend erwähnten Resten zusammen.

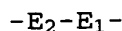
Bevorzugte Reste für R_E¹¹ oder R_E^{11*} sind unabhängig voneinander Wasserstoff, ein verzweigter oder unverzweigter, gegebenenfalls substituierter C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₆-Alkoxy-, C₂-C₆-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl- oder Arylalkylrest, oder ein gegebenenfalls substituierter Hetaryl oder C₃-C₇-Cycloalkylrest.

Besonders bevorzugte Reste für R_E¹¹ oder R_E^{11*} sind Wasserstoff, Methyl, Cyclopropyl, Allyl oder Propargyl.

15

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E₁ stellt das Strukturelement E₁ einen Rest -CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO- oder einen C₁-C₃-Alkylenrest dar.

20 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Strukturelements E verwendet man als Spacer-Strukturelement E ein Strukturelement der Formel I_{E1E2}.



25

wobei die Strukturelemente E₂ und E₁ die vorstehend beschriebene Bedeutung haben.

Bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus mindestens einem bevorzugten Rest der zum Strukturelement E gehörenden Reste zusammen, während die restlichen Reste breit variabel sind.

30

Besonders bevorzugte Strukturelemente E setzen sich aus den bevorzugten Resten des Strukturelements E zusammen.

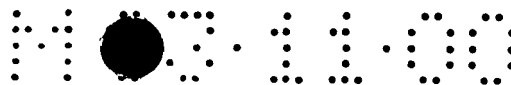
35

Bevorzugte Strukturelemente B setzen sich entweder aus dem bevorzugten Strukturelement A zusammen, während E weit variabel ist oder aus dem bevorzugten Strukturelement E zusammen, während A weit variabel ist.

40

Die Verbindungen der Formel I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Die Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder

45 als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.



Die Verbindungen der Formel I können auch in anderen tautomeren Formen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von physio-
5 logisch verträglichen Salzen vorliegen.

Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrugs in einer Form vorliegen, in der die Verbindungen der Formel I unter physiologischen Bedingungen freigesetzt werden. Beispielfhaft sei
10 hier auf die Gruppe T in Strukturelement L verwiesen, die teilweise Gruppen enthält, die unter physiologischen Bedingungen zur freien Carbonsäuregruppe hydrolysisierbar sind. Es sind auch derivatisierte Strukturelemente B, bzw. A geeignet, die das
15 Strukturelement B bzw. A unter physiologischen Bedingungen freisetzen.

Bei bevorzugten Verbindungen der Formel I weist jeweils eines der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

20

Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils zwei der drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während die restlichen Strukturelemente weit variabel sind.

25

Bei ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen jeweils alle drei Strukturelemente B, G oder L den bevorzugten Bereich auf, während das restliche Strukturelement weit variabel ist.

30

Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G auf, während die Strukturelemente B und L weit variabel sind.

35 Bei besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I ist beispielsweise B durch das Strukturelement A-E- ersetzt und die Verbindungen weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

40

Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen beispielsweise das bevorzugte Strukturelement G und das bevorzugte Strukturelement A auf, während die Strukturelemente E und L weit variabel sind.

45

H. 3. 1. 1. 00

Ganz besonders Bevorzugte Verbindungen der Formel I bei denen A-E- für B- steht sind im folgenden aufgelistet, wobei die Zahl vor dem Textblock für die Nummer einer individualisierten Verbindung der Formel I steht, und im Textblock A-E-G-L die

- 5 Abkürzungen getrennt durch einen Bindungsstrich jeweils für ein einzelnes Strukturelement A, E, G oder L stehen und die Bedeutung der Abkürzungen der Strukturelemente nach der Tabelle erläutert wird.

10 Nr. A-E-G-L

- 1 bhs-but-noh-es
- 2 im-ampap-noh-as
- 3 bhs-n3o-cmh-gs
- 15 4 bim-n4o-npy-ps
- 5 mam2py-ampip-npy-es
- 6 mam2py-ampap-cmh-as
- 7 bim-ediao-nm-as
- 8 bhs-ampip-cmm-ps
- 20 9 mam2py-n5o-nm-as
- 10 mam2py-pro-nmtf-as
- 11 mam2py-pipeme2-cmm-es
- 12 mam2py-apam-nmom-es
- 13 bhs-n4o-cmm-gs
- 25 14 bhs-n4o-npy-gs
- 15 bhs-n3o-nom-ps
- 16 dhim-but-nmtf-es
- 17 mam2py-but-npy-as
- 18 2py-ampip-noh-gs
- 30 19 mam2py-pipa2-cmm-es
- 20 bhs-n5o-nmtf-gs
- 21 bhs-pipeme2-ncl1-ps
- 22 2py-but-npy-es
- 23 mam2py-pipeme2-cmm-ps
- 35 24 mam2py-ampap-noh-es
- 25 bim-pipeme2-nm1-gs
- 26 2py-ampip-cmm-es
- 27 mam2py-ampap-nm-es
- 28 2py-eam-nm-es
- 40 29 bhs-penta-noh-ps
- 30 bhs-n4o-nmom-gs
- 31 mam2py-n4o-nomm-ps
- 32 bim-pipeme2-cmm-as
- 33 2py-ampip-cmm-gs
- 45 34 2py-a2o2o-cmh-as
- 35 2py-42thiaz2-nm-es
- 36 2py-42thiaz2-cmm-es

M 0 3 1 1 0 0

- 37 mam2py-pipeme2-nm-as
38 2py-n3o-nomm-ps
39 bhs-n4o-nm-as
40 bim-apam-nomm-gs
5 41 bim-42thiaz2-noh-es
42 bhs-but-nomm-ps
43 mam2py-apam-nomm-ps
44 bhs-pipeme2-cmh-gs
45 dhpyrr-n3o-nomm-ps
10 46 bim-pipa2-cmh-gs
47 bhs-42thiaz2-cmm-ps
48 2py-n4o-npy-ps
49 bim-pipeme2-cotf-gs
50 bim-n5o-nmtf-gs
15 51 2py-pipeme2-nm-es
52 bim-pipeme2-cmh-es
53 mam2py-n3o-nomm-as
54 2py-ampap-nm-gs
55 bhs-ampap-nm-as
20 56 bhs-ampip-npy-gs
57 mam2py-n3o-nm-gs
58 2py-a2o2o-nm-es
59 bhs-eam-cmm-ps
60 bhs-penta-nm-es
25 61 bim-n5o-cmh-es
62 mam2py-apam-cmm-ps
63 bim-ampap-noh-ps
64 bim-penta-npy-es
65 dhpyrr-but-nomm-gs
30 66 bim-n3o-npy-as
67 bim-n3o-noh-ps
68 mam2py-but-nm-gs
69 bhs-apam-cmm-as
70 bim-42thiaz2-nomm-ps
35 71 bhs-penta-nomm-es
72 2py-penta-cmh-as
73 bhs-apam-nmtf-as
74 bhs-n3o-noh-ps
75 2py-42thiaz2-cmh-as
40 76 bhs-mam3o-noh-as
77 mam2py-ampip-nomm-gs
78 2py-n3o-cmm-as
79 bim-but-nmtf-ps
80 mam2py-n4o-nth-es
45 81 mam2py-n4o-cmh-as
82 bim-but-nm-es
83 mam2py-n5o-noh-es

M03.11.00

- 84 2py-penta-npy-gs
85 2py-apam-cmh-ps
86 2py-but-cmh-as
87 2py-apam-cmm-gs
5 88 bim-but-nomm-es
89 bhs-hexa-noh-as
90 2py-penta-nom-as
91 2py-ediao-npy-ps
92 mam2py-ampap-nmtf-gs
10 93 mam2py-n4o-npy-ms
94 bhs-ampip-cmh-as
95 2py-ampip-nm-ps
96 mam2py-but-cmm-as
97 2py-n3o-cmh-as
15 98 bim-n4o-cmh-gs
99 mam2py-apam-noh-as
100 bhs-but-cmh-as
101 bhs-n3o-npy-es
102 2py-apam-nm-ms
20 103 mam2py-ampip-nomm-as
104 bim-but-cmh-ps
105 bim-but-cmm-ps
106 bhs-but-npy-ps
107 bhs-ampip-nmtf-gs
25 108 bim-ampip-nm-ms
109 2py-n4o-cmh-gs
110 2py-ampap-cmm-gs
111 mam2py-n5o-nomm-gs
112 mam2py-pipeme2-cmh-ps
30 113 bim-ampip-nm-ps
114 mam2py-apam-npy-ps
115 bhs-but-nomm-es
116 mam2py-n4o-nom-es
117 mam2py-n3o-cmm-ps
35 118 bim-penta-noh-es
119 bhs-n3o-noh-es
120 2py-mea3-cmh-as
121 mam2py-n2am-nomm-gs
122 bhs-hexa-nm-gs
40 123 mam2py-apam-cmh-es
124 2py-n4o-nomm-gs
125 bim-n3o-nmtf-as
126 2py-apam-nomm-ps
127 mam2py-apam-cmh-as
45 128 bhs-ampap-cmm-gs
129 bhs-n3o-cmh-es
130 2py-pipeme2-cmh-as

M 0 3 1 1 0 0

- 131 2py-penta-cmm-gs
132 mam2py-n5o-npy-as
133 bim-n5o-cmm-gs
134 bim-ampip-npy-es
5 135 2py-pipeme2-cmm-gs
136 mam2py-n5o-cmm-es
137 2py-n4o-nm-gs
138 bhs-ampip-nomm-gs
139 mam2py-ampap-cmtf-gs
10 140 bhs-penta-nmtf-es
141 bhs-n5o-cmh-ps
142 mam2py-n4o-noh-ps
143 2py-but-cmm-gs
144 bim-apam-npy-as
15 145 bim-n5o-cmm-ps
146 bhs-penta-noh-es
147 bhs-pipeme2-npy-es
148 bim-pipeme2-cmm-ps
149 mam2py-ampap-npy-gs
20 150 mam2py-mam3o-cmm-es
151 bim-mam-nomm-ps
152 mam2py-pipeme2-cmh-gs
153 bim-n4o-nm-as
154 2py-ediao-nomm-gs
25 155 2py-but-cmm-as
156 2py-apam-cmm-es
157 2py-n3o-nmtf-as
158 bhs-but-noh-ps
159 2py-but-nm-es
30 160 bim-n5am-nmtf-es
161 bim-n4o-nmtf-es
162 mam2py-but-noh-ps
163 2py-penta-nmtf-as
164 bim-pipeme2-nmtf-as
35 165 bim-n3o-cmh-gs
166 2py-pipeme2-cmh-ps
167 mam2py-a2o2o-nomm-gs
168 2py-but-nm-as
169 bim-ampap-nomm-gs
40 170 mam2py-ampip-nmtf-gs
171 bim-apam-nomm-as
172 bhs-n4o-npy-ps
173 bim-but-noh-ps
174 bhs-penta-cmm-es
45 175 bhs-aaf-cmm-ps
176 2py-ampip-cmm-as
177 bim-n5o-noh-ms

M03.11.00

178 2py-n5o-npy-es
179 mam2py-pipeme2-nm-gs
180 bhs-but-nm-ps
181 thpym-n5o-npy-ps
5 182 bhs-ampap-noh-as
183 bim-n3o-npy-ps
184 2py-ampap-npy-es
185 mam2py-n5o-cmh-as
186 bhs-penta-cmh-es
10 187 bhs-ampip-npy-ps
188 2py-n5o-cmh-gs
189 bim-but-cmh-es
190 mam2py-n3o-cmm-as
191 bim-but-nm-gs
15 192 mam2py-pipeme2-npy-as
193 mam2py-penta-cmh-as
194 bhs-ampip-nm-as
195 bim-pipeme2-nm-gs
196 2py-penta-nm-ps
20 197 bhs-n3o-ncl1-ps
198 2py-mea3-nm-es
199 2py-ampip-nmtf-es
200 2py-but-noh-as
201 mam2py-penta-npy-ps
25 202 bim-ampap-cmm-gs
203 bim-n5o-nmtf-ps
204 2py-n5o-nomm-es
205 bhs-ampap-cmh-es
206 bim-ampip-nth-as
30 207 bim-n5o-noh-es
208 bhs-n4o-npy-as
209 2py-n3o-nm-as
210 mam2py-but-cmh-as
211 bim-n3o-nomm-ms
35 212 bhs-pipeme2-nm-es
213 mam2py-ampip-nm-es
214 2py-but-cmm-es
215 bim-ampap-nm-ps
216 bhs-ampap-cmh-as
40 217 bhs-but-nmtf-gs
218 bhs-mam3o-nmtf-ps
219 bhs-pipeme2-nm-as
220 2py-n5o-nmtf-as
221 2py-n5o-noh-gs
45 222 bim-n2am-nm-as
223 bhs-n5o-cmm-as
224 bhs-ampip-nmtf-as

NO. 1100

- 225 2py-n5o-npy-gs
226 im-but-nomm-gs
227 bim-ampip-npy-gs
228 bhs-ampip-nm-es
5 229 bim-n4o-npy-gs
230 bim-apam-nmtf-ps
231 2py-penta-npy-as
232 bim-penta-npy-gs
233 bim-n5o-noh-as
10 234 bim-aaf-nomm-ps
235 2py-apam-nmtf-gs
236 bim-n5o-npy-as
237 2py-n4o-nmtf-gs
238 bim-ampip-nmtf-ps
15 239 bim-penta-npy-as
240 2py-n4o-cmm-ps
241 bhs-pipeme2-noh-ps
242 2py-n5o-nomm-as
243 bhs-pro-nm-gs
20 244 2py-but-npy-as
245 2py-ampip-nomm-ps
246 mam2py-n5o-npy-ps
247 bim-ampap-cmh-ps
248 bim-mam3o-nm-as
25 249 bim-ampap-cmh-as
250 bim-n5o-nmtf-es
251 2py-pipeme2-nm-as
252 am2py-n4o-npy-es
253 bim-apam-nmtf-as
30 254 2py-ampip-nomm-gs
255 mam2py-n4o-noh-as
256 bhs-penta-nm-as
257 2py-n4o-nomm-es
258 impy-penta-cmh-as
35 259 bhs-n3am-nm-gs
260 2py-penta-npy-es
261 2py-ampap-npy-gs
262 bim-n3o-npy-es
263 bim-but-nomm-ps
40 264 2py-penta-noh-as
265 bim-n3o-nml-ps
266 2py-n4o-nmtf-es
267 bim-n4o-cmm-es
268 am2py-n5o-noh-es
45 269 pippy-apam-cmm-es
270 2py-ampip-nmtf-gs
271 2py-ampap-cmm-as

- 272 bim-ampip-nomm-ps
- 273 mam2py-pipeme2-nmtf-es
- 274 impy-n3o-nmtf-ps
- 275 bim-ampip-nm-as
- 5 276 bim-n5am-nm-as
- 277 bhs-n3o-cmm-as
- 278 2py-n3o-cmh-es
- 279 mam2py-n4o-nmtf-es
- 280 bhs-ampap-cmh-gs
- 10 281 bhs-ampip-noh-gs
- 282 bhs-n5o-nomm-es
- 283 2py-n5o-noh-ps
- 284 2py-ampap-noh-ps
- 285 bim-n4o-cmm-as
- 15 286 2py-ampap-nmtf-gs
- 287 2py-edia2-npy-ps
- 288 mam2py-penta-nmtf-ps
- 289 bim-pipeme2-nm-gs
- 290 bhs-n3o-nm-es
- 20 291 2py-n5o-cmm-es
- 292 bhs-apam-cmh-as
- 293 bim-diam-nomm-ps
- 294 2py-pipeme2-nmtf-as
- 295 bhs-penta-npy-es
- 25 296 bhs-n5o-npy-es
- 297 bim-n5o-cmh-gs
- 298 bhs-apam-noh-as
- 299 2py-but-cotf-gs
- 300 2py-n3o-noh-gs
- 30 301 mam2py-penta-noh-ps
- 302 bhs-n5o-nmtf-es
- 303 mam2py-apam-cmm-es
- 304 2py-n3o-nmtf-gs
- 305 mam2py-but-nmtf-gs
- 35 306 bim-n3o-cmm-ps
- 307 bhs-ampip-cmh-gs
- 308 bim-ampip-noh-es
- 309 mam2py-penta-nmtf-ms
- 310 bhs-n2am-nmtf-ps
- 40 311 mam2py-n3o-nmtf-as
- 312 chpym-apam-cmm-es
- 313 2py-penta-cmh-ps
- 314 bhs-diam-cmm-ps
- 315 bim-but-cmm-gs
- 45 316 mam2py-ampap-nom-gs
- 317 bim-but-nmtf-gs
- 318 bhs-pipeme2-nomm-gs

H 0 0 1 1 0 0

- 319 2py-ampip-ntp-es
320 im-apam-cmm-es
321 bhs-penta-cmh-as
322 2py-n4o-nm-es
5 323 mam2py-ampap-noh-gs
324 mam2py-apam-nmtf-as
325 2py-eam-cmh-as
326 bim-but-cmh-gs
327 2py-n5o-ntp-ms
10 328 2py-apam-noh-gs
329 2py-mam3o-nomm-gs
330 2py-n3o-ntp-ps
331 2py-n5o-cmm-ps
332 bim-n3o-cotf-ps
15 333 mam2py-ediao-nmtf-as
334 bim-n5o-nm-es
335 bhs-ampap-noh-ms
336 2py-pipeme2-nom-es
337 bim-aaf-noh-es
20 338 mam2py-diam-ntp-es
339 bim-pipeme2-nm-gs
340 2py-but-nmom-gs
341 mam2py-pipeme2-cmm-as
342 2py-n5o-cmm-gs
25 343 bhs-apam-nm-ps
344 bim-n3o-nm-gs
345 bhs-diam-nmtf-ps
346 pippy-pipeme2-cmh-gs
347 bhs-but-nmtf-es
30 348 am2py-pipeme2-cmm-ps
349 mam2py-n5o-ntp-es
350 bhs-ampap-nomm-es
351 bim-n3o-nmo-ps
352 bhs-n4o-noh-as
35 353 bim-mea3-nomm-ps
354 bhs-penta-cmm-ps
355 bim-n3am-nomm-ps
356 2py-n3am-cmm-es
357 dhim-ampap-nomm-gs
40 358 mam2py-n4o-ntp-as
359 bim-ampip-nom-as
360 2py-n3o-nmtf-es
361 mam2py-pipeme2-cmm-gs
362 2py-pro-nomm-gs
45 363 2py-penta-nm-gs
364 mam2py-penta-nmo-as
365 bhs-ampap-nmtf-gs

H03.11.00

- 366 2py-but-nm-ps
367 2py-n5am-nm-es
368 2py-penta-nmtf-gs
369 bim-n3am-nm-as
5 370 2py-penta-cmh-ms
371 bhs-n5o-nm-es
372 mam2py-n3o-nmtf-ps
373 bhs-n5am-nmtf-ps
374 bim-n4o-nm-gs
10 375 bhs-n5o-nm-as
376 bim-chex2-cmh-gs
377 mam2py-penta-nm-gs
378 2py-n5o-nm-gs
379 2py-pipeme2-npy-ps
15 380 mam2py-apam-nm-as
381 mam2py-ampip-npy-as
382 bim-a2o2o-nomm-ps
383 mam2py-ampap-nom-ps
384 bim-pipeme2-npy-es
20 385 bhs-pipeme2-npy-gs
386 mam2py-ampap-cmh-ps
387 bhs-ampap-nomm-gs
388 bim-apam-cmh-es
389 bhs-apam-cmh-es
25 390 thpym-n4o-nm-gs
391 2py-apam-cmh-as
392 im-ampip-nm-as
393 bhs-n3o-nomm-ps
394 mam2py-pipeme2-nomm-gs
30 395 bim-ampap-nomm-as
396 bim-penta-noh-gs
397 bim-a2o2o-noh-es
398 bim-pro-cmh-gs
399 mam2py-hexa-nmtf-as
35 400 bhs-ampip-npy-as
401 2py-pipeme2-noh-gs
402 2py-n3am-nomm-gs
403 bhs-apam-nmtf-ps
404 bim-n3am-cmh-gs
40 405 bim-pipeme2-nm-es
406 bim-n4o-nomm-gs
407 mam2py-but-cmm-ps
408 bim-n4o-nomm-as
409 bim-pipeme2-cmm-gs
45 410 bim-ampip-noh-gs
411 mam2py-n3o-npy-es
412 mam2py-ampip-noh-ps

M 03 11 00

- 413 bhs-penta-cmm-as
414 mam2py-penta-nomm-ps
415 bhs-penta-nomm-as
416 bhs-hexa-nmtf-ps
5 417 mam2py-n3o-cmh-ps
418 bhs-n4o-cmh-gs
419 bim-n5o-nm-ps
420 gua-penta-cmh-as
421 bhs-apam-cmh-ps
10 422 mam2py-pipeme2-cmh-es
423 2py-penta-cmh-gs
424 bim-n3o-nm-as
425 2py-pipeme2-nomm-ps
426 gua-but-nmtf-es
15 427 2py-ampap-npy-ps
428 2py-ampip-cmm-ms
429 bhs-but-cmm-es
430 2py-ampap-nomm-ps
431 bim-apam-nm-es
20 432 2py-chex2-npy-ps
433 bhs-ampip-nomm-as
434 mam2py-ampip-nomm-ps
435 bim-but-npy-ps
436 mam2py-pipeme2-nomm-es
25 437 mam2py-n3o-cmm-es
438 2py-mam-npy-ps
439 mam2py-edia2-cmm-es
440 bhs-n3o-nmtf-es
441 2py-n4o-npy-gs
30 442 2py-pipeme2-cmm-ps
443 bim-n5o-cmm-es
444 dhim-n5o-noh-es
445 gua-n5o-noh-es
446 mam2py-penta-cotf-as
35 447 2py-diam-cmm-es
448 mam2py-mea3-npy-es
449 bhs-apam-nomm-ps
450 mam2py-apam-nomm-as
451 bhs-ampap-nm-gs
40 452 mam2py-n5o-nmtf-es
453 mam2py-ampap-nm-gs
454 2py-n4o-cmh-es
455 bhs-pipeme2-nmtf-as
456 2py-ampap-cmm-ps
45 457 mam2py-n3o-nomm-es
458 bim-n5o-nomm-as
459 2py-ampip-cotf-es

11.11.00

- 460 2py-n3o-nm-gs
461 2py-but-nmtf-es
462 bhs-n4o-nomm-es
463 mam2py-ediao-cmm-es
5 464 mam2py-penta-nmtf-gs
465 bhs-pipeme2-cmh-ps
466 bim-penta-noh-as
467 2py-apam-nmtf-as
468 2py-n4o-npy-es
10 469 2py-ampip-nomm-es
470 mam2py-apam-nomm-es
471 bhs-apam-npy-es
472 mam2py-ampap-nomm-es
473 mam2py-but-nm-es
15 474 mam2py-pro-cmm-es
475 mam2py-ampap-npy-ps
476 pippy-n4o-nm-gs
477 bhs-pipa2-noh-as
478 bhs-n5o-nm-ps
20 479 mam2py-n3am-nmtf-as
480 bim-n5o-nomm-ps
481 bim-n4o-nm-es
482 bhs-n5o-cmm-es
483 bhs-penta-npy-gs
25 484 bhs-ampip-npy-es
485 bim-penta-cmh-es
486 bhs-apam-npy-as
487 bhs-n4o-cmh-es
488 bhs-n3o-noh-gs
30 489 bim-pipeme2-nmtf-es
490 2py-chex2-nomm-gs
491 bim-penta-nmtf-ps
492 bim-n4o-npy-as
493 bim-ampap-nmtf-gs
35 494 bim-ampip-npy-as
495 2py-n3o-nomm-es
496 bim-ampap-cmh-gs
497 impy-ampap-nomm-gs
498 bim-apam-nomm-es
40 499 2py-n4o-noh-ps
500 bhs-n5o-cmh-gs
501 bhs-penta-nmtf-gs
502 dhpyrr-ampip-cmm-es
503 2py-apam-nm-gs
45 504 mam2py-ampap-nomm-ms
505 2py-ampip-nm-as
506 bhs-but-cmh-gs



507 mam2py-apam-nmtf-es
508 2py-n5o-nomm-gs
509 bim-ampap-nmtf-es
510 bhs-a2o2o-cmm-ps
5 511 mam2py-but-noh-es
512 2py-n3o-nm-es
513 bim-but-cmtf-es
514 2py-but-nmtf-gs
515 2py-pipeme2-nomm-gs
10 516 mam2py-ampap-nm-ps
517 2py-n5o-nmo-ps
518 2py-n3o-noh-ps
519 2py-apam-cmm-as
520 bhs-ampap-nmo-as
15 521 bim-mam-cmh-gs
522 2py-ampip-nmom-es
523 2py-apam-cmh-gs
524 bhs-n3o-npy-as
525 bim-but-noh-es
20 526 bhs-n5o-cmh-es
527 bhs-n5o-nomm-gs
528 bhs-penta-nm-ps
529 bhs-ampap-cmm-ps
530 bim-ediao-cmh-gs
25 531 mam2py-apam-nmtf-ps
532 2py-apam-nth-es
533 am2py-apam-nm-es
534 mam2py-n3o-npy-gs
535 2py-n3o-npy-es
30 536 bim-n3o-cmh-es
537 bim-pipeme2-noh-es
538 mam2py-penta-cmm-ps
539 bhs-pipa2-nm-gs
540 bhs-ampap-cotf-as
35 541 mam2py-but-npy-ps
542 bhs-n5o-npy-ps
543 dhpyrr-penta-nmtf-as
544 bhs-ampap-nmtf-as
545 mam2py-ampip-cmh-es
40 546 bim-apam-nm-gs
547 mam2py-ampap-cmm-as
548 2py-n5o-nmtf-ps
549 im-n3o-nomm-ps
550 bim-penta-nmtf-as
45 551 bim-n4o-nmtf-as
552 2py-apam-noh-es
553 bim-pipeme2-nomm-as

M03.11.00

- 554 2py-n5o-nm-es
555 2py-penta-nomm-ps
556 bhs-ampap-cmh-ps
557 mam2py-mam-nmtf-as
5 558 bhs-penta-nm-gs
559 bim-ampip-npy-ps
560 2py-ampip-nm-gs
561 bim-mam3o-cmh-gs
562 mam2py-pipeme2-nomm-ps
10 563 bhs-n3o-cmh-as
564 bhs-pipeme2-nmtf-ps
565 2py-but-nmo-gs
566 bim-ampip-cmtf-as
567 bhs-ampap-noh-es
15 568 bim-pipeme2-npy-ps
569 mam2py-pipeme2-nmtf-gs
570 mam2py-ampap-nth-gs
571 bhs-ampap-npy-gs
572 2py-penta-nm-as
20 573 mam2py-eam-nomm-gs
574 bhs-ampip-noh-as
575 2py-but-noh-es
576 dhim-n3o-nmtf-ps
577 mam2py-n4o-cmm-as
25 578 bim-eam-nmtf-es
579 bim-but-npy-as
580 bim-but-cmh-as
581 2py-ampip-noh-es
582 mam2py-pipeme2-noh-gs
30 583 bim-ampip-ncl1-as
584 mam2py-ampip-nm-gs
585 2py-n5o-nm-ps
586 2py-pipeme2-npy-gs
587 bim-ampap-noh-gs
35 588 2py-ampap-nomm-es
589 2py-apam-nmtf-ps
590 bhs-penta-cmh-gs
591 bim-penta-cmm-ps
592 bim-pipeme2-nomm-es
40 593 bhs-but-cmm-as
594 2py-ampap-nmtf-as
595 2py-ampap-cmm-es
596 bhs-n3o-cmm-ps
597 bim-n5o-noh-gs
45 598 mam2py-n4o-nmtf-gs
599 bim-pipeme2-cmh-ms
600 2py-n4o-nm-as

H 0 3 1 1 0 0

- 601 bhs-n4o-noh-gs
602 thpym-pipeme2-cmh-gs
603 bim-apam-noh-as
604 bhs-ampip-nmtf-ps
5 605 bhs-ampap-npy-gs
606 mam2py-ampap-nmtf-ps
607 2py-ampip-noh-ps
608 mam2py-n3am-cmm-es
609 2py-ampap-nm-ps
10 610 mam2py-apam-cotf-es
611 bhs-penta-npy-as
612 mam2py-n4o-npy-gs
613 mam2py-penta-nmtf-es
614 mam2py-n3o-cmh-es
15 615 bim-n3o-nomm-as
616 2py-ampip-cmh-gs
617 2py-n4o-noh-es
618 bhs-but-npy-as
619 bim-ampip-cmm-gs
20 620 am2py-ampap-nomm-gs
621 2py-ampap-nmtf-es
622 bim-n3o-noh-gs
623 bim-eam-nm-as
624 bim-n4o-cmm-gs
25 625 bhs-penta-nmtf-ps
626 2py-ampip-cmh-es
627 bim-but-npy-es
628 bhs-pipeme2-cmtf-ps
629 bhs-ampap-cmm-as
30 630 bim-ampap-nomm-es
631 bim-ampip-cmh-ps
632 2py-apam-ncl1-es
633 mam2py-n3o-cmm-gs
634 mam2py-apam-nm-es
35 635 bhs-n5o-cmm-ps
636 pippy-n5o-npy-ps
637 bhs-n5o-nmtf-as
638 mam2py-n5o-nomm-as
639 bim-edia2-cmh-gs
40 640 bim-ampip-cmh-es
641 mam2py-pipeme2-nomm-as
642 bim-n5o-nomm-gs
643 bhs-n3o-nm-as
644 2py-pipeme2-cmm-as
45 645 bhs-pipeme2-nmtf-gs
646 mam2py-penta-npy-gs
647 mam2py-n5o-cmm-ps

- 648 bim-n4o-nomm-ps
649 bhs-n4o-nomm-ps
650 2py-n3o-cmm-ps
651 2py-ampip-nmtf-ps
5 652 bhs-ediao-nm-gs
653 bim-ampap-nomm-ps
654 2py-ampap-nomm-gs
655 mam2py-ampip-noh-as
656 2py-ampap-nm-es
10 657 2py-apam-nomm-es
658 bim-n5o-ncl1-es
659 mam2py-ampip-npy-ps
660 2py-n5o-cmh-as
661 bhs-ampap-nmom-as
15 662 bim-n5o-nomm-es
663 mam2py-n4o-cmh-ps
664 dhim-penta-cmh-as
665 bim-apam-cmm-as
666 2py-penta-noh-ps
20 667 bim-hexa-nm-as
668 2py-but-nomm-gs
669 bhs-n3o-nm-ps
670 mam2py-chex2-nmtf-as
671 bhs-edia2-nm-gs
25 672 bim-ampap-nmtf-ps
673 mam2py-n3o-nm-as
674 bim-pipeme2-noh-as
675 bhs-pipeme2-nm-gs
676 bim-apam-cmm-as
30 677 impy-n4o-npy-es
678 bim-n4o-nomm-es
679 bim-ampip-nmtf-es
680 2py-ampap-cmh-as
681 mam2py-aaf-nomm-gs
35 682 bhs-apam-noh-es
683 bhs-ampip-nomm-ps
684 bhs-n3o-nomm-gs
685 bhs-apam-nmtf-es
686 bim-n4o-noh-ps
40 687 2py-mam3o-npy-ps
688 bim-ampap-npy-ps
689 im-n4o-nm-gs
690 bim-but-nom-es
691 bhs-ampip-cmh-es
45 692 bhs-but-cmh-ps
693 2py-ampap-cmh-es
694 bhs-n5o-noh-as

H 0 3 1 1 0 0

- 695 2py-but-nomm-as
696 2py-n5o-cmh-ps
697 mam2py-ampap-ncl1-gs
698 bim-ampap-nomm-ps
5 699 2py-penta-cmh-es
700 bim-penta-nm-gs
701 bim-n5o-npy-gs
702 bhs-n3o-npy-ps
703 bhs-n3o-nmtf-ms
10 704 bhs-mam-nm-gs
705 2py-ampip-npy-ps
706 dhim-n4o-npy-es
707 2py-n4o-cmm-gs
708 impy-but-nmtf-es
15 709 bhs-n5o-nm-gs
710 2py-pipeme2-nmtf-es
711 bhs-ediao-noh-as
712 bim-n3o-nomm-ps
713 bim-n4o-noh-as
20 714 mam2py-n4o-nmtf-ps
715 2py-pipeme2-npy-es
716 bhs-penta-noh-as
717 2py-pipeme2-noh-ps
718 2py-pipa2-cmm-es
25 719 bhs-but-cmh-es
720 2py-ampap-npy-es
721 bhs-pipeme2-cmh-as
722 bhs-pipeme2-cmm-gs
723 am2py-ampip-nm-as
30 724 bim-ampip-nm-gs
725 2py-hexa-nomm-gs
726 bim-n3o-cmm-gs
727 bhs-penta-npy-ps
728 bhs-pipeme2-nomm-ps
35 729 2py-penta-cmtf-as
730 bim-ampap-noh-as
731 bhs-ampap-nomm-ps
732 bim-ampap-cmm-ps
733 2py-diam-cmh-as
40 734 bim-ampip-nomm-gs
735 mam2py-ampip-noh-gs
736 bim-but-nm-ps
737 mam2py-but-nmtf-ps
738 bhs-n3o-nm-gs
45 739 bim-penta-nomm-ps
740 bim-n3o-noh-as
741 2py-ampap-nm-ps

M03.11.00

- 742 mam2py-but-nm-as
743 bim-ampip-noh-as
744 bim-ampip-nmtf-as
745 bhs-ampip-nomm-es
5 746 mam2py-n5o-nm-gs
747 mam2py-ampip-cmm-as
748 mam2py-n4o-cmh-gs
749 2py-apam-cmm-ps
750 2py-n3o-nmtf-ps
10 751 dhpyrr-ampap-noh-as
752 bhs-apam-npy-ps
753 mam2py-n3o-npy-as
754 2py-n5am-cmh-as
755 mam2py-pipa2-nmtf-as
15 756 bhs-n3o-npy-gs
757 2py-n5o-cmh-es
758 bim-ampap-cmh-es
759 bim-ampap-nm-gs
760 mam2py-apam-noh-es
20 761 bim-apam-npy-gs
762 mam2py-n3o-noh-es
763 bhs-but-nomm-gs
764 bim-apam-cmm-es
765 mam2py-ampip-cmh-ps
25 766 mam2py-n4o-nm-es
767 bhs-but-npy-gs
768 2py-n4o-nomm-ps
769 mam2py-ampip-nmtf-ps
770 2py-diam-nm-es
30 771 mam2py-n5o-noh-gs
772 bhs-pipeme2-npy-ps
773 bim-ampap-nm-es
774 bim-apam-nm-ps
775 bim-ampip-noh-ps
35 776 2py-penta-cmm-ps
777 mam2py-mam3o-nmtf-as
778 bhs-chex2-nm-gs
779 bim-apam-nmtf-es
780 bhs-ampap-nmtf-ps
40 781 bhs-n5o-nomm-ps
782 bim-n5o-nm-as
783 mam2py-penta-noh-es
784 2py-n3o-npy-gs
785 bhs-pipeme2-nom-ps
45 786 bim-pipeme2-nomm-gs
787 bhs-n4o-cotf-gs
788 mam2py-apam-nm1-es

H 03.11.00

789 bhs-but-nm-es
790 gua-apam-nm-es
791 bim-pipeme2-noh-gs
792 bim-pipeme2-nm-ps
5 793 bim-but-nm-as
794 2py-n4o-cmh-as
795 bhs-apam-cmh-gs
796 2py-ampip-cmh-as
797 bhs-ampip-noh-ps
10 798 pippy-but-nomm-gs
799 2py-a2o2o-cmm-es
800 bim-apam-npy-es
801 bim-apam-noh-gs
802 bhs-n4o-cmm-as
15 803 2py-but-nomm-es
804 2py-apam-nomm-gs
805 mam2py-n4o-noh-gs
806 2py-n5o-nom-es
807 bhs-chex2-noh-as
20 808 bhs-n5o-npy-gs
809 bhs-n3o-nmtf-ps
810 im-pipeme2-cmh-gs
811 2py-apam-noh-ps
812 bim-mea3-noh-es
25 813 mam2py-but-nomm-gs
814 bhs-ampap-nomm-as
815 mam2py-a2o2o-npy-es
816 2py-pipeme2-cmh-gs
817 2py-hexa-npy-ps
30 818 mam2py-n4o-cmh-es
819 bim-ampip-cmh-as
820 dhim-ampip-nm-as
821 bim-n5o-cmh-ps
822 mam2py-penta-nmtf-as
35 823 bhs-pipeme2-cmm-ps
824 bim-n5o-noh-ps
825 bim-penta-noh-ps
826 bim-ampap-npy-gs
827 mam2py-penta-nm-as
40 828 dhpyrr-apam-cmm-es
829 bim-n3o-npy-gs
830 2py-n3o-cmh-gs
831 mam2py-but-nmtf-as
832 2py-ampip-nmtf-as
45 833 bhs-ampap-noh-gs
834 mam2py-apam-npy-es
835 bim-but-nmtf-es

NOV 11 00

- 836 bhs-ampap-npy-ps
837 bim-ampap-cmm-es
838 bhs-ampip-cmm-es
839 mam2py-ampap-nomm-gs
5 840 mam2py-pipeme2-nm-ps
841 bim-penta-nomm-es
842 bim-n3o-nomm-es
843 bim-but-nmtf-as
844 bim-penta-nomm-as
10 845 bhs-pipeme2-cmm-ms
846 bim-but-nomm-gs
847 mam2py-penta-nm-ps
848 bim-but-npy-gs
849 mam2py-n5o-npy-gs
15 850 2py-n3o-cmm-es
851 mam2py-but-noh-gs
852 bim-apam-noh-ps
853 bhs-pipeme2-nomm-es
854 mam2py-apam-cmh-gs
20 855 bim-apam-cmm-gs
856 2py-n4o-nmtf-as
857 bim-penta-npy-ps
858 bhs-n3o-cmm-gs
859 bhs-ampip-noh-es
25 860 mam2py-n5o-nm-ps
861 2py-n4o-noh-gs
862 mam2py-n4o-noh-es
863 bim-n5o-cmm-as
864 bhs-penta-cmh-ps
30 865 mam2py-ampap-nm-as
866 2py-but-noh-gs
867 2py-pipeme2-nm-gs
868 bhs-n4o-nmtf-es
869 2py-ampip-cmm-ps
35 870 2py-n4o-noh-as
871 bim-n4o-nmtf-gs
872 2py-ampap-nm-as
873 2py-but-nomm-ms
874 mam2py-apam-nmo-es
40 875 mam2py-n4o-nomm-as
876 bhs-n4o-nmtf-as
877 2py-ampip-nmo-es
878 2py-penta-cmm-es
879 mam2py-pipeme2-npy-ps
45 880 mam2py-ampap-nmtf-es
881 2py-n2am-nm-es
882 thpym-n3o-nomm-ps

H 0 3 . 1 1 . 0 0

883 bim-n4o-noh-es
884 mam2py-n4o-npy-es
885 bim-n2am-noh-es
886 bim-penta-cmh-as
5 887 bhs-penta-nomm-ps
888 mam2py-n5o-noh-as
889 bhs-ampap-nml-as
890 2py-pipeme2-nmtf-ps
891 2py-pipeme2-nmtf-gs
10 892 mam2py-but-cmh-gs
893 2py-n5o-nomm-ps
894 mam2py-pipeme2-nmtf-as
895 mam2py-penta-cmh-ps
896 bhs-ampap-npy-as
15 897 2py-but-cmm-ps
898 bhs-n3o-nmtf-as
899 2py-ampip-nomm-as
900 bim-n5o-nmtf-as
901 mam2py-but-cmh-ps
20 902 mam2py-ampap-cmm-gs
903 bhs-but-noh-gs
904 bhs-n5o-nmtf-ps
905 bhs-apam-noh-ps
906 bim-n5o-nth-es
25 907 mam2py-42thiaz2-nomm-gs
908 mam2py-n3o-noh-gs
909 mam2py-n4o-cmm-ps
910 bim-penta-nmtf-es
911 bhs-n5o-noh-gs
30 912 bim-pipeme2-noh-ps
913 mam2py-n5o-nmtf-gs
914 mam2py-aaf-npy-es
915 bim-n5am-noh-es
916 2py-ampip-nml-es
35 917 mam2py-but-cmh-es
918 bhs-but-nmtf-ps
919 bim-hexa-cmh-gs
920 bim-penta-nm-as
921 bim-n3o-nm-es
40 922 2py-but-npy-gs
923 bim-pipeme2-cmm-es
924 mam2py-ampip-cmh-gs
925 bhs-n3o-nth-ps
926 dhim-apam-nm-es
45 927 mam2py-ampip-nmtf-as
928 2py-apam-nm-es
929 2py-apam-nm-as

H03.11.00

- 930 mam2py-n4o-nm-gs
931 2py-but-nmtf-ps
932 2py-n3o-noh-as
933 dhpyrr-n5o-npy-ps
5 934 bim-apam-npy-ps
935 mam2py-n3o-noh-as
936 mam2py-pipeme2-noh-ps
937 bim-42thiaz2-nmtf-es
938 2py-penta-nmtf-es
10 939 bhs-apam-nmtf-gs
940 2py-ampap-nmtf-ps
941 bim-apam-noh-es
942 bhs-penta-cmm-gs
943 bhs-apam-noh-gs
15 944 bim-but-nomm-as
945 dhim-pipeme2-cmm-ps
946 2py-apam-nomm-as
947 2py-but-nm-gs
948 2py-n5o-nmtf-gs
20 949 mam2py-apam-cmm-gs
950 bhs-but-npy-es
951 pippy-ampip-cmm-es
952 bhs-n3am-noh-as
953 bim-n3o-cmh-ps
25 954 2py-penta-nomm-es
955 thpym-ampap-noh-as
956 mam2py-but-npy-gs
957 2py-pipeme2-nomm-as
958 2py-n3o-noh-es
30 959 bim-n3o-cmm-es
960 pippy-penta-nmtf-as
961 2py-n4o-cmm-as
962 bhs-n4o-nmtf-ps
963 bim-pipeme2-npy-as
35 964 bim-ampap-nm-gs
965 bhs-ampip-cmm-as
966 bim-penta-nm-ps
967 bhs-mam3o-nm-gs
968 mam2py-ampip-cmm-gs
40 969 bhs-n5o-cmh-as
970 bhs-apam-cmm-ps
971 mam2py-apam-npy-gs
972 bim-ampip-nomm-es
973 2py-n3am-npy-ps
45 974 mam2py-n3o-npy-ps
975 bim-apam-nmtf-gs
976 bhs-ampip-nm-ps

H 0 3 1 1 0 0

- 977 am2py-n3o-nmtf-ps
978 2py-ampap-cmh-ps
979 mam2py-n4o-nm-as
980 impy-apam-nm-es
5 981 2py-penta-noh-gs
982 2py-ampap-ntp-as
983 bhs-apam-nomm-es
984 bim-n3o-nomm-gs
985 dhprr-pipeme2-cmh-gs
10 986 bhs-n4o-nm-es
987 mam2py-n5o-nmtf-ps
988 mam2py-n3o-nomm-gs
989 bim-penta-cmm-as
990 mam2py-but-noh-as
15 991 2py-n5o-ntp-as
992 bhs-ampap-noh-ps
993 mam2py-eam-ntp-es
994 2py-ampip-nm-es
995 mam2py-ampap-cmm-es
20 996 mam2py-penta-nm-es
997 bhs-ediao-nmtf-ps
998 mam2py-mam-cmm-es
999 bim-edia2-nomm-ps
1000 2py-n4o-cmh-ps
25 1001 bhs-n3o-cmm-es
1002 2py-but-cmh-es
1003 2py-but-nmtf-as
1004 2py-pipeme2-cmm-es
1005 bim-aaf-nmtf-es
30 1006 bhs-n5o-nomm-as
1007 bim-ampap-cmm-ps
1008 mam2py-apam-nmtf-gs
1009 bhs-ampip-cmm-gs
1010 2py-n5o-cotf-ps
35 1011 mam2py-penta-cmm-gs
1012 bhs-pro-noh-as
1013 gua-ampap-nomm-gs
1014 2py-n2am-cmh-as
1015 2py-n5o-noh-as
40 1016 2py-ampip-cmh-ps
1017 mam2py-mea3-nomm-gs
1018 pippy-n3o-nomm-ps
1019 mam2py-ampap-noh-as
1020 mam2py-n5o-cmm-gs
45 1021 bhs-apam-nm-as
1022 bhs-edia2-noh-as
1023 bhs-ampap-ntp-es

H03.11.00

- 1024 mam2py-ampap-nomm-as
1025 bim-n5o-nm-gs
1026 bim-n5o-cmtf-es
1027 mam2py-penta-nomm-gs
5 1028 bim-n3o-nm-ps
1029 2py-apam-cmh-es
1030 mam2py-pipeme2-npy-es
1031 mam2py-pipeme2-nm-es
1032 gua-pipeme2-cmm-ps
10 1033 2py-apam-npy-ps
1034 mam2py-n3o-nm-es
1035 2py-penta-cmm-as
1036 mam2py-ampap-npy-es
1037 bhs-but-nm-as
15 1038 bhs-apam-nomm-gs
1039 2py-n5o-nm1-ps
1040 mam2py-n3o-nomm-ps
1041 bim-but-cmm-as
1042 2py-n3o-nm-ps
20 1043 am2py-but-nmtf-es
1044 2py-apam-npy-as
1045 mam2py-n5o-cmm-as
1046 mam2py-pipeme2-noh-es
1047 bhs-but-nmtf-as
25 1048 mam2py-n3o-nm-ps
1049 2py-mea3-cmm-es
1050 2py-n3o-cmm-gs
1051 mam2py-ampap-nomm-ps
1052 bhs-ampap-nmtf-es
30 1053 bhs-n3o-nomm-as
1054 2py-mam-nomm-gs
1055 bhs-but-cmm-ps
1056 bim-penta-nm-es
1057 2py-n3o-nomm-as
35 1058 mam2py-apam-cmm-ms
1059 2py-aaf-nm-es
1060 bhs-eam-nmtf-ps
1061 2py-apam-nom-es
1062 mam2py-n4o-nmtf-as
40 1063 bhs-ampap-nm-es
1064 mam2py-n2am-npy-es
1065 2py-edia2-nomm-gs
1066 bhs-n3o-cmh-ps
1067 bhs-n4o-cmm-es
45 1068 dhpyrr-ampip-nm-as
1069 dhpyrr-n4o-nm-gs
1070 bim-diam-nmtf-es

NOV 11 1960

- 1071 bhs-mam-noh-as
1072 mam2py-42thiaz2-npy-es
1073 bim-ampap-cmm-as
1074 mam2py-n4o-nomm-gs
5 1075 bhs-but-cmm-gs
1076 mam2py-n4o-nomm-es
1077 bhs-n3o-nmtf-gs
1078 2py-n3o-nomm-gs
1079 mam2py-pipeme2-cmh-as
10 1080 mam2py-n5o-cmh-es
1081 2py-penta-ncl1-as
1082 2py-n3o-cmh-ps
1083 bhs-n5o-npy-as
1084 bim-n4o-cmm-ps
15 1085 bhs-pro-nmtf-ps
1086 bim-ampap-noh-es
1087 bhs-apam-cmm-es
1088 ons-n4o-nml-gs
1089 mam2py-n3o-noh-ps
20 1090 mam2py-ampip-cmh-as
1091 2py-apam-npy-gs
1092 2py-n4o-npy-as
1093 bhs-n4o-noh-es
1094 mam2py-ampap-npy-as
25 1095 bim-n3o-cmm-as
1096 2py-but-npy-ps
1097 mam2py-penta-npy-es
1098 bim-ampip-cmm-ps
1099 bim-ampip-cmm-as
30 1100 gua-ampip-cmm-es
1101 2py-n4o-nmtf-ps
1102 mam2py-penta-cmm-es
1103 2py-n4o-nm-ps
1104 bim-apam-nm-as
35 1105 2py-pipeme2-cmh-es
1106 bim-n3o-nmom-ps
1107 gua-n3o-nmtf-ps
1108 bim-pipeme2-cmh-gs
1109 mam2py-n3o-nmtf-es
40 1110 2py-but-cmh-gs
1111 2py-apam-noh-as
1112 mam2py-n5o-cmh-ps
1113 bhs-n4o-nomm-as
1114 bhs-penta-nmtf-as
45 1115 bhs-n2am-cmm-ps
1116 bhs-pipeme2-nomm-as
1117 bim-apam-cmh-ps

11.03.11.00

- 1118 bhs-n3o-nomm-es
- 1119 2py-but-nml-gs
- 1120 bim-a2o2o-nmtf-es
- 1121 bim-pipeme2-nm-as
- 5 1122 bim-pipeme2-nmtf-ps
- 1123 mam2py-n5o-cmh-gs
- 1124 bim-apam-cmh-gs
- 1125 bim-pipeme2-cmh-ps
- 1126 mam2py-ampip-nomm-es
- 10 1127 thpym-penta-nmtf-as
- 1128 bhs-pipeme2-noh-as
- 1129 bim-ampap-ntp-es
- 1130 2py-ampap-nomm-as
- 1131 mam2py-but-nomm-es
- 15 1132 mam2py-n4o-ntp-ps
- 1133 2py-n5o-cmm-as
- 1134 2py-penta-nth-as
- 1135 mam2py-n5am-nomm-gs
- 1136 mam2py-n4o-ncll-es
- 20 1137 bim-ampap-ntp-as
- 1138 2py-ampap-noh-es
- 1139 2py-n4o-nomm-as
- 1140 bhs-ampip-nmtf-es
- 1141 mam2py-but-cmm-es
- 25 1142 bhs-pipeme2-cmh-es
- 1143 bhs-ampip-nm-gs
- 1144 2py-but-noh-ps
- 1145 bhs-n4o-noh-ps
- 1146 2py-apam-cmtf-es
- 30 1147 mam2py-ampip-cmm-ps
- 1148 bhs-pipeme2-noh-es
- 1149 mam2py-pipeme2-ntp-gs
- 1150 2py-pipeme2-nomm-es
- 1151 mam2py-n4o-cmtf-es
- 35 1152 mam2py-n3o-cmh-gs
- 1153 bim-pipa2-nomm-ps
- 1154 bhs-n5o-noh-es
- 1155 mam2py-chex2-cmm-es
- 1156 2py-penta-ntp-ps
- 40 1157 bhs-apam-nm-es
- 1158 bim-penta-nmtf-gs
- 1159 mam2py-ampip-cmm-es
- 1160 2py-n5o-nmtf-es
- 1161 bhs-n4o-cmh-as
- 45 1162 thpym-but-nomm-gs
- 1163 mam2py-penta-noh-as
- 1164 bim-n4o-cmh-as

H 0 1 1 0 0

1165 mam2py-penta-cmh-es
1166 bim-penta-cmh-ps
1167 2py-apam-nmtf-es
1168 bhs-pipeme2-nm-ps
5 1169 bhs-n5o-cmm-gs
1170 mam2py-apam-cmh-ps
1171 2py-ampap-noh-as
1172 bim-diam-noh-es
1173 2py-pipeme2-nm-ps
10 1174 bhs-n3o-noh-as
1175 mam2py-pipeme2-nmtf-ps
1176 bim-n3o-nmtf-es
1177 bhs-but-noh-as
1178 mam2py-penta-nomm-as
15 1179 bim-n5o-cmh-as
1180 2py-ampip-noh-as
1181 bim-but-nth-es
1182 bim-n4o-nmtf-ps
1183 2py-pro-npy-ps
20 1184 mam2py-n5o-nmtf-as
1185 bhs-n4o-nmtf-gs
1186 2py-n5o-npy-ps
1187 mam2py-ampap-cmh-gs
1188 mam2py-penta-nmom-as
25 1189 2py-n3o-npy-as
1190 bim-n5o-npy-es
1191 bhs-pipeme2-noh-gs
1192 bhs-ampap-nm-ps
1193 bhs-apam-cmm-gs
30 1194 bim-pipeme2-nomm-ps
1195 pippy-ampap-noh-as
1196 mam2py-n5o-noh-ps
1197 bhs-but-nm-gs
1198 mam2py-edia2-nmtf-as
35 1199 mam2py-n3o-nmtf-gs
1200 mam2py-n5o-nm-es
1201 bim-penta-nomm-gs
1202 bim-n2am-nmtf-es
1203 mam2py-n4o-cmm-es
40 1204 bim-pipeme2-npy-gs
1205 mam2py-diam-nomm-gs
1206 bhs-pipeme2-nth-ps
1207 2py-penta-nomm-gs
1208 bhs-ampap-cmm-es
45 1209 mam2py-ampip-nm-as
1210 bim-ampip-cmh-gs
1211 mam2py-apam-noh-gs

H03.11.00

- 1212 bim-n4o-noh-gs
- 1213 bhs-n5am-cmm-ps
- 1214 bim-n5o-npy-ps
- 1215 mam2py-apam-nm-ps
- 5 1216 bhs-n5o-noh-ps
- 1217 bim-but-cmm-es
- 1218 bhs-n3o-cmtf-ps
- 1219 bhs-n4o-nm-ms
- 1220 bim-n4o-cmh-es
- 10 1221 2py-aaf-cmm-es
- 1222 bim-but-ncl1-es
- 1223 mam2py-but-nomm-as
- 1224 bhs-pipeme2-npy-as
- 1225 bim-ampip-nmtf-gs
- 15 1226 bhs-mea3-cmm-ps
- 1227 mam2py-penta-cmm-as
- 1228 bim-ampap-nmtf-as
- 1229 bim-but-noh-gs
- 1230 mam2py-hexa-cmm-es
- 20 1231 mam2py-n5am-npy-es
- 1232 bim-ampap-nm-as
- 1233 im-n5o-npy-ps
- 1234 mam2py-penta-cmh-gs
- 1235 mam2py-n5o-nomm-ps
- 25 1236 2py-penta-noh-es
- 1237 2py-n4o-cmm-es
- 1238 2py-but-nomm-ps
- 1239 mam2py-ampip-nmtf-es
- 1240 bhs-penta-nomm-gs
- 30 1241 bim-n4o-nm-ps
- 1242 2py-pipeme2-npy-as
- 1243 bim-ampip-nomm-as
- 1244 bim-pipeme2-nmtf-gs
- 1245 bim-ampip-cmm-es
- 35 1246 mam2py-penta-noh-gs
- 1247 mam2py-penta-nml-as
- 1248 bim-mea3-nmtf-es
- 1249 2py-penta-nmtf-ps
- 1250 bim-n5o-nom-es
- 40 1251 2py-edia2-cmm-es
- 1252 bhs-but-nomm-as
- 1253 bim-but-noh-as
- 1254 2py-aaf-cmh-as
- 1255 bhs-n4o-nm-ps
- 45 1256 mam2py-pipeme2-noh-as
- 1257 mam2py-n4o-nm-ps
- 1258 2py-n5o-nmom-ps

NO. 1100

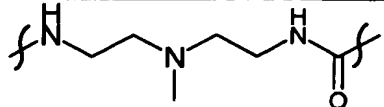
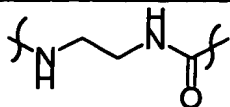
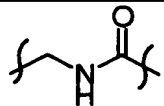
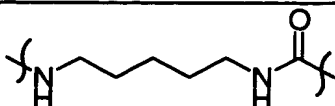
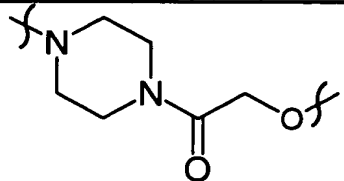
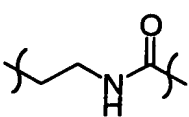
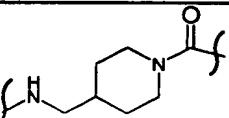
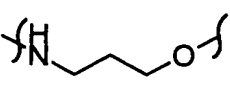
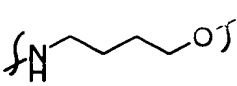
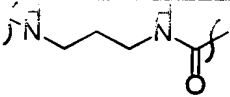
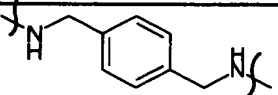
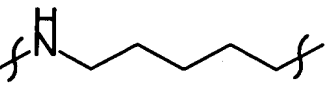
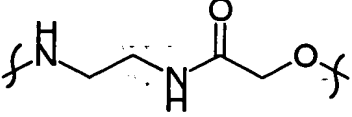
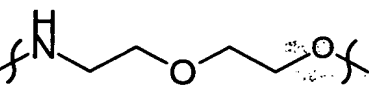
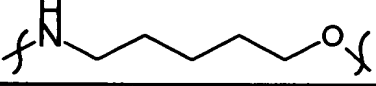
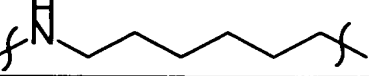
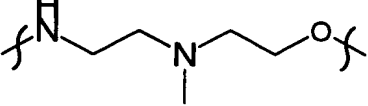
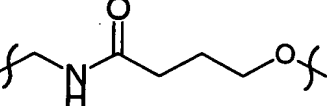
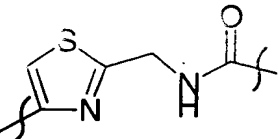
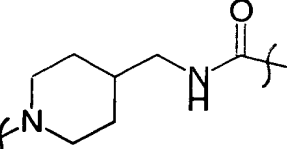
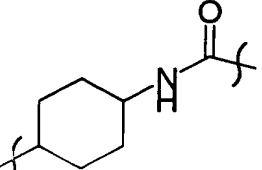
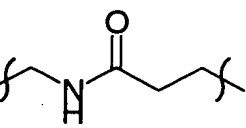
- 1259 bim-pro-nm-as
1260 bim-penta-cmh-gs
1261 2py-ampap-noh-gs
1262 mam2py-ampap-nmtf-as
5 1263 bhs-apam-nomm-as
1264 im-penta-nmtf-as
1265 bhs-pipeme2-nmtf-es
1266 2py-n5o-nm-as
1267 bim-ampip-nm-es
10 1268 bim-pipeme2-cmh-as
1269 mam2py-ampap-cmm-ps
1270 mam2py-penta-nomm-es
1271 mam2py-but-nm-ps
1272 mam2py-ampip-npy-gs
15 1273 bhs-pipeme2-cmm-as
1274 bim-n4o-npy-es
1275 bhs-ampip-cmh-ps
1276 bhs-n4o-nm-gs
1277 bhs-n4o-nmo-gs
20 1278 2py-pipa2-nomm-gs
1279 mam2py-n5o-nomm-es
1280 mam2py-apam-npy-as
1281 bim-eam-noh-es
1282 am2py-penta-cmh-as
25 1283 mam2py-but-npy-es
1284 bhs-penta-noh-gs
1285 bim-n3o-noh-es
1286 bim-n3o-nmtf-gs
1287 bim-n3o-cmh-as
30 1288 mam2py-ampip-noh-es
1289 bhs-n4o-cmm-ps
1290 bhs-chex2-nmtf-ps
1291 mam2py-but-nmtf-es
1292 bhs-n4o-cmh-ps
35 1293 2py-pipa2-npy-ps
1294 impy-pipeme2-cmm-ps
1295 mam2py-apam-noh-ps
1296 2py-ampap-cmh-gs
1297 2py-but-cmh-ps
40 1298 mam2py-ampip-nm-ps
1299 2py-penta-nm-es
1300 mam2py-apam-cmm-as
1301 2py-mam-cmm-es
1302 mam2py-but-cmm-gs
45 1303 bim-but-nmtf-ms
1304 mam2py-apam-nomm-gs
1305 bim-penta-cmm-es

- 1306 mam2py-but-nomm-ps
 1307 bhs-n4o-npy-es
 1308 2py-ampip-npy-as
 1309 gua-n4o-npy-es
 5 1310 mam2py-n4o-cmm-gs
 1311 bim-chex2-nm-as
 1312 thpym-ampip-cmm-es
 1313 2py-pipeme2-noh-as
 1314 impy-n5o-noh-es
 10 1315 bim-n3o-nmtf-ps
 1316 mam2py-n3o-cmh-as
 1317 2py-ampip-npy-gs
 1318 bhs-n4o-nomm-gs
 1319 mam2py-ampap-cmh-es
 15 1320 mam2py-penta-npy-as
 1321 bim-penta-cmm-gs
 1322 bhs-pipeme2-cmm-es
 1323 mam2py-apam-nm-gs
 1324 2py-penta-nomm-as
 20 1325 bim-n4o-cmh-ps

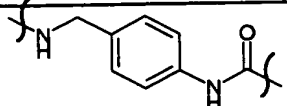
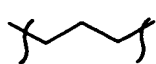
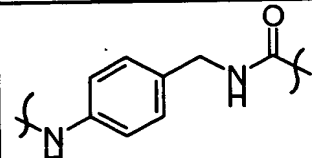
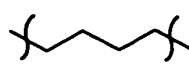
In der vorstehenden Liste werden die folgenden Abkürzungen für die Bausteine A, E, G und L verwendet.

	A =	Abkürzung	A =	Abkürzung
25		2py		thpym
30		dhim		pippy
35		bim		am2py
		bhs		dhpyrr
40		gua		im
45		impy		mam2py

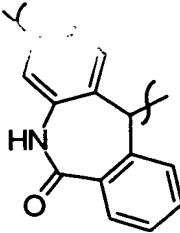
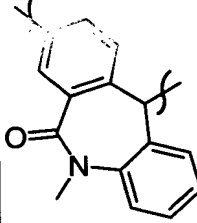
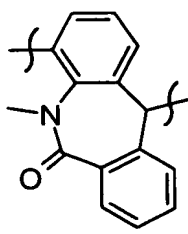
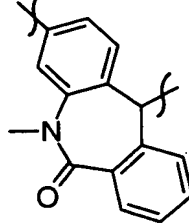
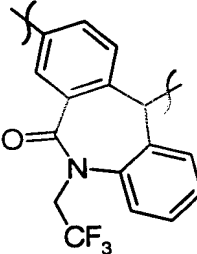
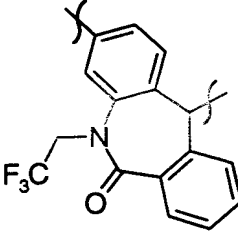
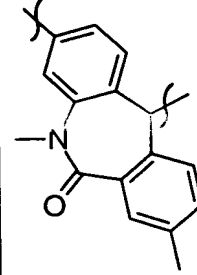
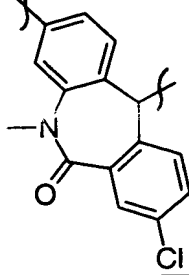
75

	E =	Ab- kürzung	E =	Ab- kürzung
5		edia2		n2am
		mam		n5am
10		pipa2		eam
15		ampip		n3o
20		n4o		n3am
		diam		penta
25		ediao		a2o2o
		n5o		hexa
30		aaf		mam3o
35		42thiaz2		pipeme2
40		chex2		mea3

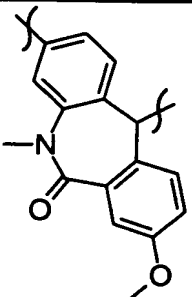
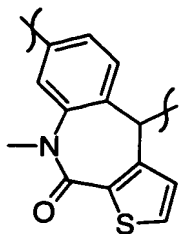
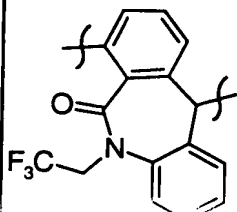
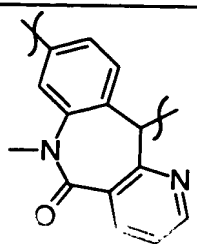
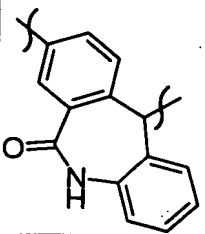
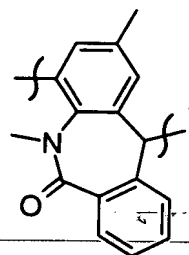
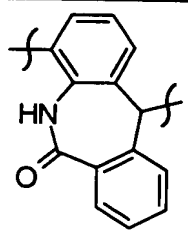
45

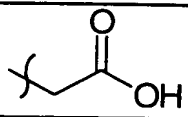
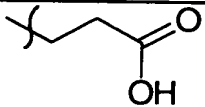
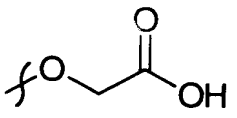
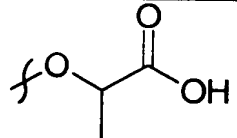
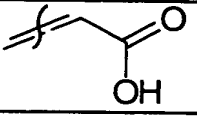
	E =	Ab- kürzung	E =	Ab- kürzung
5		ampap		pro
10		apam		but

Die Bindung zum Baustein L = as soll für X = C als Einfach- oder Doppelbindung verstanden werden.

	G =	Ab- kürzung	G =	Ab- kürzung
15				
20		nmo		cmm
25		nomm		nm
30				
35		cmtrf		nmtrf
40		nml		ncl1
45				

77

	G =	Ab- kürzung	G =	Ab- kürzung
5		nmom		nth
10				
15		coff		npy
20		cmh		nom
25				
30		noh		

	L =	Ab- kürzung	L =	Ab- kürzung
35		es		ps
40		gs		ms
45		as		

- Die Verbindungen der Formel I und die zu ihrer Herstellung verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich generell nach dem Fachmann bekannten Methoden der organischen Chemie herstellen, wie es in Standardwerken wie z.B. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, oder March "Advanced Organic Chemistry", 4th Edition, Wiley & Sons, beschrieben ist. Weitere Herstellungsmethoden sind auch in R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989 beschrieben, insbesondere die Herstellung von Alkenen, Alkinen, Halogeniden, Aminen,
- 10 Ethern, Alkoholen, Phenolen, Aldehyden, Ketonen, Nitrilen, Carbonsäuren, Estern, Amiden und Säurechloriden. Die Auswahl geeigneter Schutzgruppen für funktionelle Gruppen sowie das Einführen oder Abspalten der Schutzgruppen ist beispielsweise in Greene und Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd
- 15 Edition, Wiley & Sons, 1991, beschrieben.

- Die Synthese von Verbindungen der Formel I kann entweder in Lösung oder an einem polymeren Träger durchgeführt werden, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet wurden, wie sie für die
- 20 jeweiligen Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

- Die allgemeine Synthese von Verbindungen der Formel I, wobei, wie
- 25 vorstehend beschrieben A-E- für das Strukturelement B- und -U-T für das Strukturelement -L stehen kann ist in den Schemata 1-10 beschrieben. Sofern nicht anders angegeben sind sämtliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien käuflich, oder lassen sich aus käuflich erhältlichen Vorprodukten nach gängigen Methoden her-
- 30 stellen.

- Bausteine der Formel III (für X₆ gleich Kohlenstoff) sind entweder bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden ausgehend von entsprechend anellierten 1H-Azepin-2,5-dionen (II) darstellen,
- 35 wie es exemplarisch beispielsweise in J. Med. Chem. 1986, 29, 1877-1888 oder DE 1568217 beschrieben ist. 1H-Azepin-2,5-dione (II), die zur Darstellung von Verbindungen der Formel I verwendet werden, sind entweder käuflich oder lassen sich gemäss folgender Publikationen darstellen:

- 40 5H-Dibenzo[b,e]azepin-6,11-dion oder substituierte Varianten nach J. Med. Chem. 1965, 8, 74, oder Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 533 und 1954, 84, 1135; 5H-Pyrido[3,2-c][1]benzazepin-5,11(6H)-dion nach Liebigs Ann. Chem. 1989, 469-476; 4H-Thieno[3,2-c][1]benz-
- 45 azepin-4,10(5H)-dion nach Eur. J. Med. Chem. Ther. 1981, 16, 391-398.



Weitere Beispiele und deren Zugang sind in den folgenden Literaturstellen beschrieben: J. Heterocycl. Chem. 1991, 28, 379-384; Eur. J. Med. 1993, 28, 439-445; J. Med. Chem. 1965, 8, 74; J. Med. Chem. 1989, 32, 1033-1038; Synth. Commun. 1996, 26, 1839-1847; Indian J. Chem. Sect. B 1984, 23, 163-164; J. Heterocycl. Chem. 1982, 19, 689-690; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1976, 1279-1285; J. Chem. Res. 1984, 350-351; Synth. Commun. 1990, 20, 1379-1385; J. Chem. Soc. C 1969, 1321; J. Pharm. Soc. 1994, 83, 137-142; Arch. Pharm. 1979, 312, 662-669; J. Heterocycl. Chem. 1998, 35, 675-686; J. Med. Chem. 1981, 24, 1097-1099.

Die Überführung in Verbindungen der Formel III erfolgt generell nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie sie z.B. in Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Weinheim 1989, S. 167ff beschrieben sind, wobei auch hier nicht erwähnte Methoden zur Anwendung kommen können. Bevorzugt lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel III durch Umsetzung der Ketone II mit einem Phosphonester der allgemeinen Formel $(EtO)_2P(=O)-(X_L)a-(OR_L^1)_b$, COO-SG1 in Gegenwart einer Base herstellen. Unter SG1 wird eine Säureschutzgruppe verstanden.

Die Reaktion findet bevorzugt in einem polaren aprotischen Lösungsmittel statt, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan; Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Dimethylsulfoxid, Sulfolan; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyl-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon; in einem Temperaturbereich - je nach Art des verwendeten Solvents - von -40°C bis zum Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, ein Alkoholat wie z.B. Natriummethanolat, Kaliumtert.butanolat, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder Alkaliamide wie Lithiumdiisopropylamid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumbis-(trimethylsilyl)-amid dienen.

Die Umsetzung zu IV erfolgt durch Hydrierung der Doppelbindung unter Standardbedingungen. Auch hier kann von an sich bekannten nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden. Bevorzugt wird die Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie z.B. Pd auf Aktivkohle, Pt, PtO₂, Rh auf Al₂O₃ in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0-150°C und einem Druck von 1-200 bar durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vorteilhaft sein. Besonders bevorzugt

80

wird die Hydrierung in Gegenwart von 5-10% Pd auf Aktivkohle durchgeführt.

- Als Lösungsmittel können alle gängigen inerten Lösungsmittel
- 5 verwendet werden wie z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie
- 10 Di-ethyl-ether, Methyl-tert.butylether, Diiso-propyl-ether, Tetra-hydrofuran, Dioxan; Glycol-ether wie Ethylen-glycolmono-methylether oder -monoethyl-ether, Ethylen-glycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethyl-formamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Sulfoxide wie Dimethyl-sulfoxid,
- 15 Sulfolan; Pyridin, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imida-zolidinon, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20

25

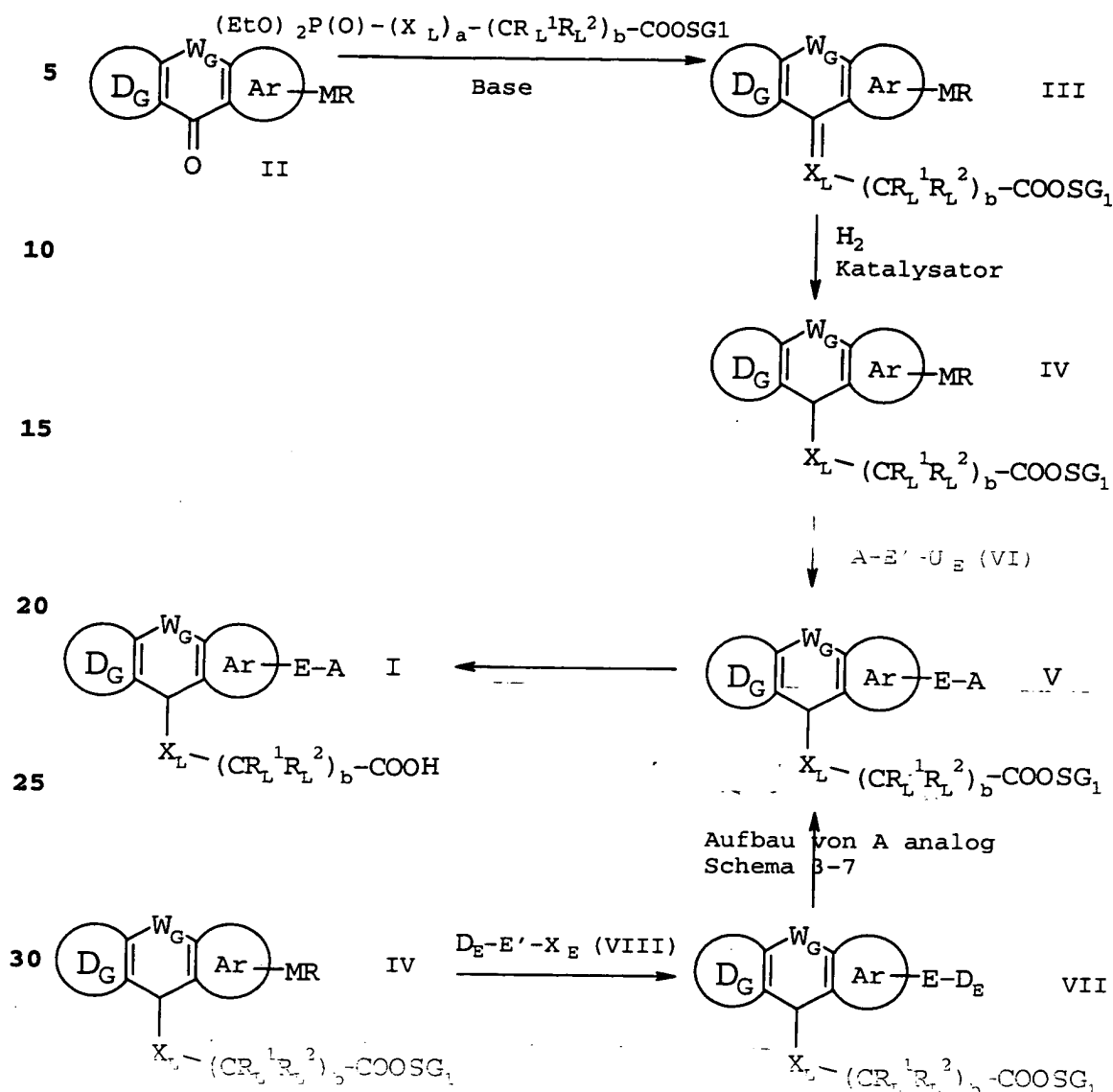
30

35

40

45

Schema 1

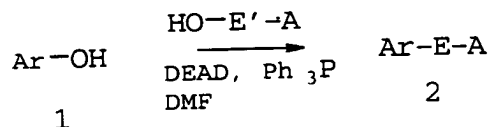


Die Darstellung von Verbindungen des Typs V erfolgt durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel A-E'-U_E (VI), wobei der Rest U_E für OH, COOH, NH₂ oder eine übliche Abgangsgruppe steht, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituierendes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl, Trifluormethansulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe, und MR z. B. Br, Cl, I, OH, COOSG₂, NHSG₃ und E' ein Teilfragment von E so definiert, dass M-E' gleich E ist oder E' gleich E ist, falls MR = Hal.

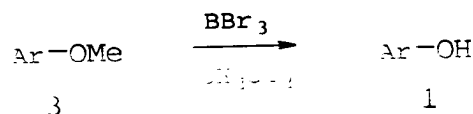
Die Einführung der Seitenkette bei Verbindungen der Formel V hängt vom Rest M am aromatischen Ring Ar ab (Formeln II bis IV). Die folgende Beschreibung zur Herstellung der Verbindungen der Formel V steht exemplarisch und nicht limitierend für die 5 mögliche Synthese. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Methoden für die Darstellung von substituierten aromatischen Ringen Gebrauch gemacht werden.

Schema 2

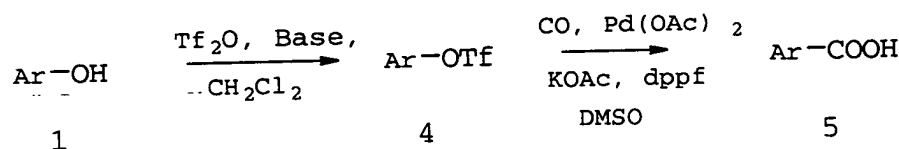
10



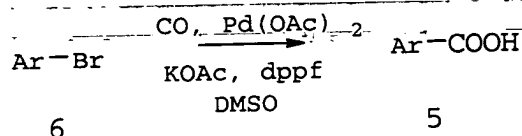
15



20



25



30 Wenn MR = OH ist, kann für die zu erzeugende Etherbindung eine Methode zur Bildung von Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen verwendet werden. Analoge Methoden können bei der Synthese von Amin- oder Sulfidverknüpfungen angewendet werden. Phenol (1) in Schema 2 wird mit einem Alkohol HO-E'-A in einer Mitsunobu-artigen-

35 Kupplung (Organic Reactions 1992, 42, 335-656; Synthesis 1981, 1-28) zum Produkt (2) umgesetzt. Die Reaktion läuft über das Addukt von DEAD und Triphenylphosphin und wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF, CH₂Cl₂ oder DMF durchgeführt.

40 Verbindungen der Formel V können auch durch andere dem Fachmann bekannte Methoden hergestellt werden. Die Etherbindung in Formel V kann z.B. durch die Umsetzung der Hydroxyfunktion mit Verbindungen erhalten werden, die eine Abgangsgruppe wie z.B. Chlorid, Bromid oder Iodid enthalten.

45

Für den Fall, MR = OMe kann die Methoxygruppe in (3) durch Einwirkung von BBr_3 in einem inerten Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 oder auch durch die Umsetzung mit Ethanthiol und AlCl_3 in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt CH_2Cl_2 , in die Hydroxyfunktion überführt werden. Andere Methoden zur Spaltung der Methoxyfunktion sind in Greene's "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley) beschrieben.

Das Phenol (1) kann in das entsprechende Triflat (4) überführt werden, indem es mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Trf_2O) in Gegenwart einer geeigneten Base wie z.B. 2,6-Lutidin in einem inerten Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 umgesetzt wird. Das Triflat (4) kann wiederum in Gegenwart von Kaliumacetat, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) und einem Palladiumkatalysator wie z.B. Palladium-II-acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) in einem Lösungsmittel wie DMSO nach der generellen Methode von Cacchi und Lupi (Tetrahedron Lett. 33 (1992) 3939) mit CO in die Carbonsäure (5, MR = COOH) überführt werden. Alternativ ist die gleiche Umsetzung möglich ausgehend vom Bromid (6) oder dem entsprechenden Iodid, oder jeder funktionellen Gruppe, die sich in das Triflat, das Bromid oder das Iodid überführen lässt.

Derivate wie (5) können z.B. mit Aminen zu Verbindungen der Formel V gekuppelt werden. Solche Kupplungsmethoden sind generell bekannt, wie im folgenden beschrieben, beispielsweise in Bodansky's "The Practice of Peptide Synthesis" (Springer, Berlin 1984).

Weitere Methoden zur Umsetzung von Carbonsäuren zu Amiden können auch in Standard-Referenzwerken wie "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol I-VI (Wiley) nachgelesen werden. Falls die für die Reaktion eingesetzte Aminkomponente eine Schutzgruppe enthält, so kann diese vor oder auch nach der Hydrolyse des Esters gespalten werden. Methoden der Spaltung sind in Greene's "Protective Groups in Organic Synthesis" beschrieben. Bei Verwendung der Boc-Schutzgruppe kann diese unter sauren Bedingungen z.B. durch Einwirkung von 4N HCl in Dioxan oder Trifluoressigsäure gespalten werden.

Für MR = Br, Cl oder I kann eine Acetyleneinheit, mittels einer Kupplungsmethode zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen z.B. eine Stille-Kupplung von aromatischen Triflaten oder Organostannanen unter Palladium-Katalyse, bevorzugt $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, in Gegenwart von LiCl in einem inerten Lösungsmittel wie DMF oder Dioxan, eingeführt werden (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5478-86). Die Dreifachbindung lässt sich durch Wahl geeigneter Reduktions-

bedingungen nach bekannten Methoden in die Doppel- oder Einfachbindung überführen.

- Abspaltung der Schutzgruppe SG1 nach Standardbedingungen (s. unten) führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I. Für den Fall SG1 gleich C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl entsprechen die Verbindungen der allgemeinen Formel V direkt den Verbindungen des Typs I.
- 10 Alternativ zu dieser Synthesestrategie lassen sich Verbindungen des Typs I auch über VII als Zwischenprodukt herstellen, wobei auch hier Reaktionsbedingungen verwendet werden, wie sie dem Fachmann bekannt und in Standardwerken beschrieben sind.
- 15 Die Herstellung der Verbindung V erfolgt durch Umsetzung von Verbindungen des Typs IV mit Resten der allgemeinen Formel D_E-E'-X_E (VIII) unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die Darstellung von V (aus IV + VI) schon beschrieben wurden. X_E steht für eine geeignete Abgangsgruppe, wie sie ebenfalls schon beschrieben ist, und D_E für CN, oder eine geschützte Amino- oder Säurefunktion der allgemeinen Formel NHSG3 oder COOSG2. Der Aufbau der Fragmente D_E-E' bzw. A-E' erfolgt -abhängig von der eigentlichen Struktur von E- durch Abspaltung der Schutzgruppen und Ankopplung der restlichen Fragmente nach Standardmethoden, z.B. Amidkupplungen.
- 25 Die Einführung von A erfolgt dann analog zu den in den Schemata 6-10 beschriebenen Umsetzungen.
- Generell sind aber Synthesen der Verbindungen der Formel II auf
- 30 verschiedenste Weise möglich.
- Eine Alkylierung des Stickstoffs (WG' entspricht WG, wenn R_G⁵ gleich Wasserstoff ist) kann entweder nach der Cyclisierung (IX zu II, Schema 3) oder vor der Cyclisierung stattfinden (X zu XI, Schema 3). Die Cyclisierung von XI zu II kann beispielsweise durch Einsatz von Polyphosphorsäure erfolgen (Procter et al, J. Chem. Soc. (C) 1969, 1000). Alternativ kann XI durch dem Fachmann bekannte Methoden in das Säurechlorid XII überführt werden, welches dann durch Aktivatoren wie AlCl₃ oder SnCl₄ nach Friedel-
- 40 Craft zu II cyclisiert wird.

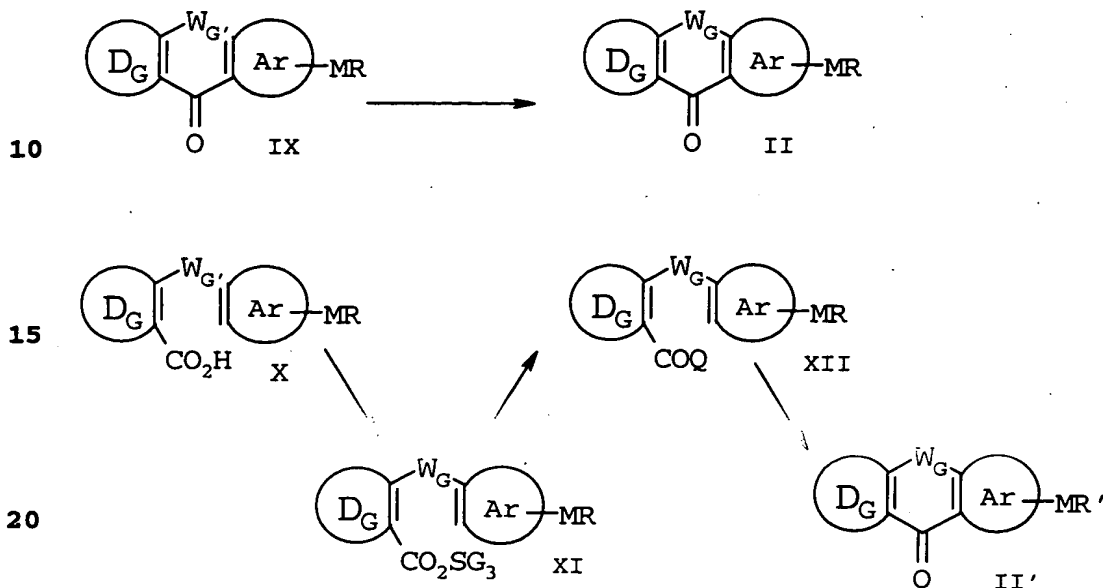
- Es kann auch von anderen voraktivierten Carbonsäure-Derivaten XII Gebrauch gemacht werden: symmetrischen oder gemischten Anhydriden oder sogenannte Aktivester, die üblicherweise zur Acylierung von
- 45 Aminen verwendet werden. Diese aktivierten Carbonsäure-Derivate (COQ) können auch in situ hergestellt werden. Hierbei ist zu beachten, daß z.B. bei der Verwendung von AlCl₃ eine Methoxygruppe

85

(M-R = OMe, X) in die Hydroxyfunktion (M-R' = OH, II) überführt wird, weshalb gelten kann, daß R ungleich R' ist.

Schema 3

5



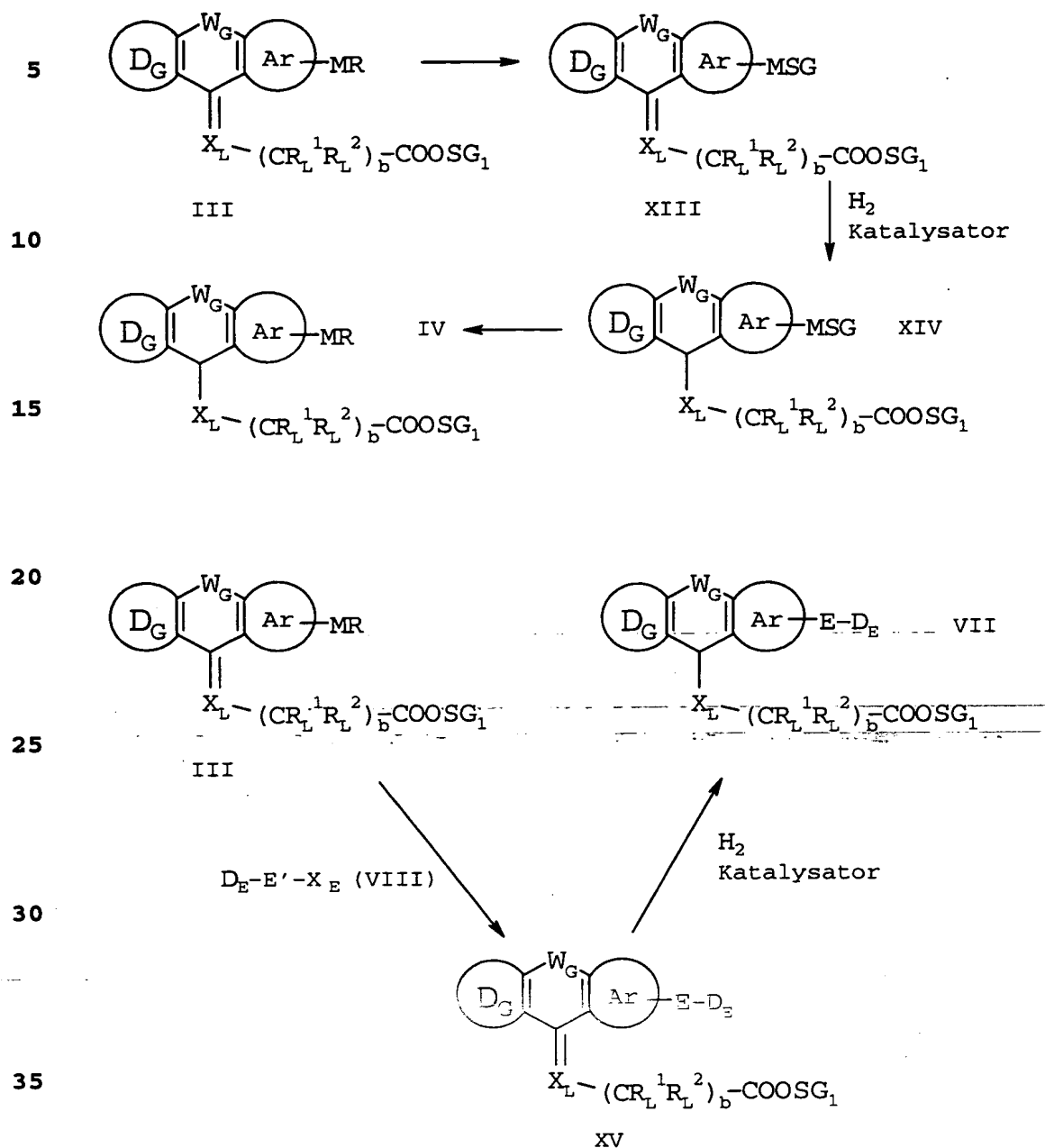
In vielen Fällen (z.B. wenn MR = OH), erfolgt die Hydrierung
25 der Verbindungen III zu IV (Schema 1) nach Schützen der Funktion
(Schema 4). Eine Möglichkeit stellt die Acetylierung dar. Die
Schutzgruppe (SG in Verbindung XIII) wird nach bekannten Methoden
eingeführt und nach der Hydrierung nach bekannten Methoden ab-
gespalten (s. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis",
30 Wiley).

35

40

45

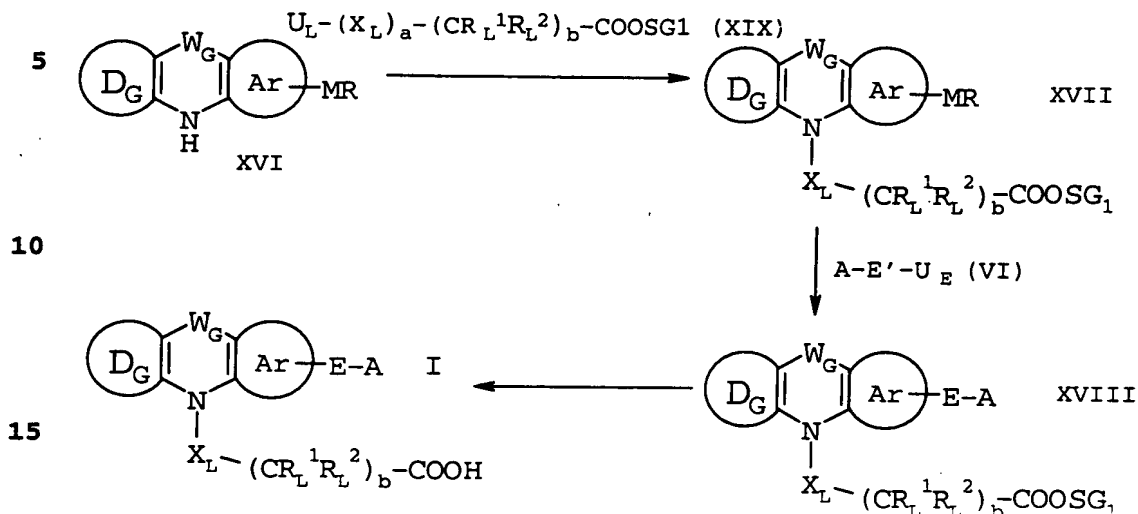
Schema 4



Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Hydrierung erst nach
 40 der Einführung der Seitenkette (XV zu VII, Schema 4), nach
 Methoden wie für Verbindungen der Formel V schon beschrieben,
 durchzuführen.

Verbindungen der Formel I, in denen X_G gleich N ist, lassen sich
 45 gemäss Schema 5 herstellen.

Schema 5



Ausgangspunkt der Synthese sind Verbindungen des Typs XVI, die
 20 entweder bekannt sind bzw. nach dem Fachmann bekannten Methoden
 zugänglich sind, wie es z.B. in Pharmazie 45(8), 1990, 555-559
 beschrieben ist.

Alkylierung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX (U_L
 25 = übliche Abgangsgruppe) unter üblichen Reaktionsbedingungen
 führt zu XVII. Die weiteren Umsetzungen zu I verlaufen dann
 über XVIII analog zu Schema 1.

Die Kupplung der einzelnen Fragmente und die Abspaltung der
 30 Schutzgruppen kann nach bekannten Verfahren erfolgen (s. Larock,
 "Comprehensive Organic Transformations; Schutzgruppen: Greene,
 T., "Protective Groups in Organic Synthesis", New York 1991),
 im Falle von Amidbindungen auch analog den Methoden der Peptid-
 synthese, wie in Standardwerken z.B. in Bodanszky "The Practice
 35 of Peptide Synthesis", 2nd Edition, Springer-Verlag 1994, und
 Bodanszky "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag
 1984, beschrieben ist. Eine allgemeine Übersicht der gängigen
 Methoden zur Peptidsynthese und eine Auflistung geeigneter
 Reagenzien ist weiterhin zu finden in NOVABIOCHEM 1999 "Catalog
 40 and Peptide Synthesis Handbook".

Die genannten Amidkupplungen können mithilfe gängiger Kupplungs-
 reagenzien unter Verwendung von geeignet geschützten Amino- und
 Carbonsäure-Derivaten durchgeführt werden. Eine andere Methode
 45 besteht in der Verwendung voraktivierter Carbonsäure-Derivate,
 vorzugsweise von Carbonsäure-halogeniden, symmetrischen oder
 gemischten Anhydriden oder sogenannter Aktivester, die üblicher-

- weise zur Acylierung von Aminen verwendet werden. Diese aktivierten Carbonsäure-Derivate können auch in situ hergestellt werden. Die Kupplungen lassen sich in der Regel in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführen, vorzugsweise einer organischen Base wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Chinolin; auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Caesiums kann günstig sein.

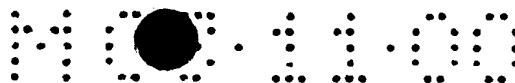
Die Reaktionszeit liegt je nach verwendeten Bedingungen zwischen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen -40°C und 140°C, vorzugsweise zwischen -20°C und 100°C.

- 15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethylether, Ethylenglycoldimethylether; Ketone wie Aceton, Butanon; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid; Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Sulfolan; N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat (Essigester); Wasser;
- 20
- 25
- 30 oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- Als Schutzgruppen SG können alle dem Fachmann aus der Peptidsynthese bekannten und gängigen Schutzgruppen verwendet werden, wie sie auch in den oben genannten Standardwerken beschrieben sind. Die Abspaltung der Schutzgruppen in den Verbindungen der Formel V, VII und XVIII erfolgt ebenfalls nach Bedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind und z.B. von Greene und Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, Wiley & Sons, 1991, beschrieben sind.

- 40 Bei Schutzgruppen wie SG3 handelt es sich um sogenannte N-terminale Aminoschutzgruppen; bevorzugt sind hier Boc, Fmoc, Benzyloxycarbonyl (Z), Acetyl, Mtr.

- 45 SG1 und SG2 stehen für sogenannte C-terminale Hydroxyschutzgruppen, bevorzugt sind hier C₁₋₄-Alkyl wie z.B. Methyl, Ethyl, tert-Butyl, oder auch Benzyl oder Trityl, oder auch polymer



gebundene Schutzgruppen in Form der handels-üblichen Polystyrol-Harze wie z.B. 2-Chlortritylchloridharz oder Wang-Harz (Fa. Bachem, Fa. Novabiochem).

- 5 Die Abspaltung säurelabiler Schutzgruppen (z.B. Boc, tert.-Butyl, Mtr, Trityl) kann, je nach verwendeter Schutzgruppe, mit organischen Säuren wie beispielsweise Trifluoressigsäure (TFA), Trichloressigsäure, Perchlorsäure, Trifluorethanol, Sulfonsäuren wie beispielsweise Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure aber auch
- 10 anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, erfolgen, wobei die Säuren generell im Überschuß eingesetzt werden.

- Im Falle von Trityl kann der Zusatz von Thiolen wie z.B. Thioanisol oder Thiophenol vorteilhaft sein. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische Lösungsmittel, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie THF oder Dioxan, Amide wie DMF oder Dimethyl-
- 20 acetamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Alkohole wie Methanol, Isopropanol oder Wasser. Es kommen auch Gemische der genannten Lösungsmittel in Frage. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt zwischen 10°C und 50°C, vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C und 30°C.
- 25

- Basenlabile Schutzgruppen wie Fmoc werden durch Behandlung mit organischen Aminen wie beispielsweise Dimethylamin, Diethylamin, Morpholin, Piperidin als 5-50% Lösungen in CH_2Cl_2 oder DMF gespalten. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt
- 30 zwischen 10°C und 50°C, vorzugsweise arbeitet man in einem Bereich zwischen 0°C und 30°C.

- Säureschutzgruppen wie Methyl oder Ethyl werden bevorzugt durch basische Hydrolyse in einem inerten Lösungsmittel gespalten. Als
- 35 Basen werden bevorzugt Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, vorzugsweise NaOH, KOH oder LiOH verwendet. Als Lösungsmittel kommen alle gängigen inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Heptan, Petrolether, Toluol, Benzol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen,
- 40 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Methyltert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder -monoethyl-
- 45 ether, Ethylenglycoldimethylether, Ketone wie Aceton, Butanon, Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Acetamid, Nitrile wie Acetonitril, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid,

Sulfolan, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel zum Einsatz. Der Zusatz
5 eines Phasentransferkatalysators kann je nach verwendetem Lösungsmittel bzw. -gemischs von Vorteil sein. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzungen liegt generell zwischen -10°C und 100°C.

- 10 Hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen wie Benzyloxycarbonyl (Z) oder Benzyl können z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators auf Aktivkohle als Träger) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die oben angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol
15 oder Ethanol, Amide wie DMF oder Dimethylacetamid, Ester wie beispielsweise Ethylacetat. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei einem Druck von 1-200bar und Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt; der Zusatz einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Salzsäure kann vorteilhaft sein. Als Katalysator wird bevorzugt 5
20 bis 10 % Pd auf Aktivkohle verwendet.

Der Aufbau von Bausteinen des Typs E (bzw. E') erfolgt generell nach dem Fachmann bekannten Methoden. Die verwendeten Bausteine sind entweder käuflich oder nach literaturbekannten Methoden zu-
25 gänglich. Die Synthese einiger dieser Bausteine ist exemplarisch im Beispielteil beschrieben.

- Für den Fall, daß die in den Verbindungen des Typs VI und VIII enthaltenden Fragmente Q_E bzw. X_E für einen Hetaryl-Rest stehen,
30 so sind die verwendeten Bausteine entweder käuflich oder nach dem Fachmann bekannten Methoden zugänglich. Eine Vielzahl Herstellungsmethoden sind in Houben-Weyls "Methoden der organischen Chemie" ausführlich beschrieben (Bd. E6: Furane, Thiophene, Pyrrole, Indole, Benzothiophene, -furane, -pyrrole; Bd. E7:
35 Chinoline, Pyridine, Bd. E8: Isoxazole, Oxazole, Thiazole, Pyrazole, Imidazole und deren benzoaniellierte Vertreter, sowie Oxadiazole, Thiadiazole und Triazole; Bd. E9: Pyridazine, Pyrimidine, Triazine, Azepine und deren benzoaniellierte Vertreter sowie Purine). Auch die Verknüpfung dieser Fragmente zu E kann,
40 je nach Struktur von E, über die Amino- oder Säurefunktion nach Methoden erfolgen, die dem Fachmann bekannt sind.

Der Aufbau von Strukturen der allgemeinen Formel A-E'-D_E erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie sie z.B. in WO 97/08145
45 beschrieben sind. Beispiele hierfür sind die Überführung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$\text{HNR}_E^{12}-\text{E}_{A1}-\text{D}_E$ (XX)

$\text{NC}-\text{E}_{A2}-\text{D}_E$ (XXI)

in Verbindungen der allgemeinen Formel:

5

$\text{A}-\text{NR}_E^{12}-\text{E}_{A1}-\text{D}_E$ (XXII)

$\text{A}-\text{E}'-\text{D}_E$ (XXIII)

- Die Gruppierungen E_{A1} und E_{A2} in den Formeln XX-XXII stehen für
- 10 Strukturfragmente, die nach der entsprechenden Modifikation, z.B. der Umsetzung mit geeigneten Reagenzien oder Kupplung mit entsprechenden Bausteinen, in der Gesamtheit das Strukturfragment A-E bilden. Diese Bausteine können dann entweder direkt - im Fall der entsprechenden freien Amine bzw. Carbonsäuren- oder nach
- 15 Abspaltung der Schutzgruppen - zu Verbindungen der allgemeinen Formel I (Schema 1 und 5) umgesetzt werden. Prinzipiell kann A jedoch auch, wie in Schema 1 beschrieben, in Verbindungen des Typs IV eingeführt werden, wobei die angeführten Reaktionsbedingungen genauso wie hier nicht beschriebene Varianten zum
- 20 Einsatz kommen können.

- In den Schemata 6-10 sind eine Reihe der Methoden zur Einführung von A exemplarisch beschrieben, wobei jeweils Reaktionsbedingungen verwendet wurden, wie sie für die jeweiligen Um-
- 25 setzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann auch von an sich bekannten, hier nicht erwähnten Varianten Gebrauch gemacht werden.

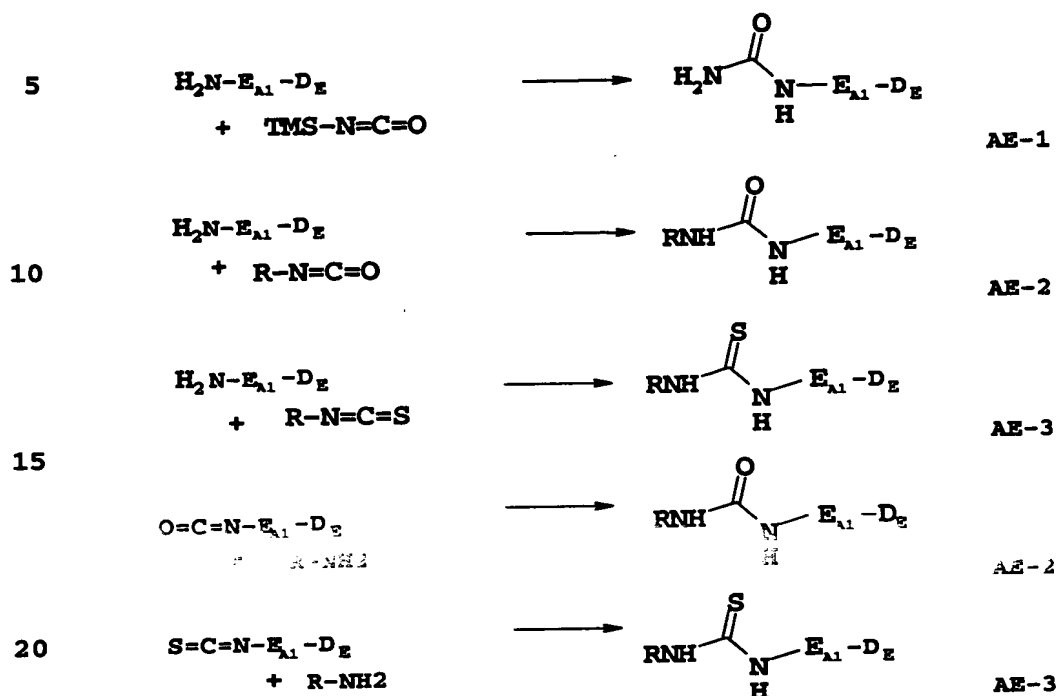
- Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe (AE-1 bis AE-3) lassen sich nach
- 30 gängigen Methoden der organischen Chemie herstellen, z.B. durch Umsetzung eines Isocyanats bzw. eines Thioisocyanats mit einem Amin, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel unter Erwärmen (Houben-Weyl Band VIII. 157ff.) (Schema 5)

35

40

45

Schema 6



Schema 7 zeigt beispielhaft die Darstellung von Verbindungen des

25 Typs AE-4, wie es z.B. von Blakemoore et al. in *Eur. J. Med. Chem.* 1987 (22) 2, 91-100, oder von Misra et al. in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994 4 (18), 2165-2170 beschrieben ist. Das Pyridin-N-Oxid kann unter Bedingungen einer Transferhydrierung (z.B. Pd-Katalysator wie Pd/Aktivkohle; inertes Lösungsmittel wie

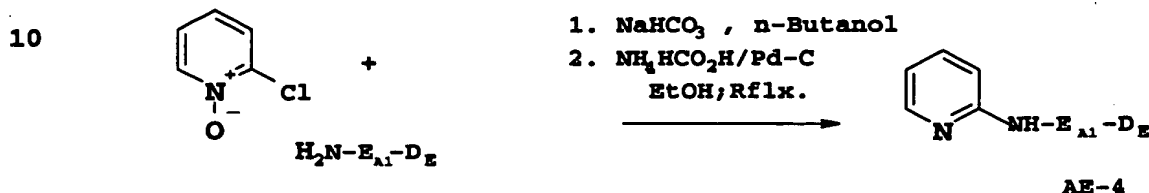
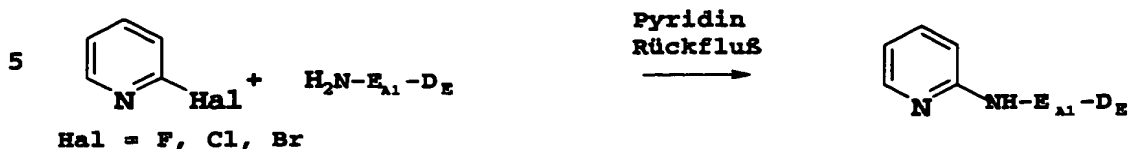
30 Methanol, Ethanol, Isopropanol) mit z.B. Cyclohexen, 1,4-Cyclohexadien, Ameisensäure oder Formiaten in die entsprechenden Pyridine überführt werden.

35

40

45

Schema 7



15

Unsubstituierte oder cycl. Guanidin-Derivate der allgemeinen Formel AE-5 und AE-6 lassen sich mittels käuflicher oder einfach zugänglichen Reagenzien herstellen, wie z.B. in Synlett 1990, 745, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497, Bioorg. Med. Chem. 1996, 6, 1185-1208; Bioorg. Med. Chem. 1998, 1185, oder Synth. Comm. 1998, 28, 741-746, beschrieben.

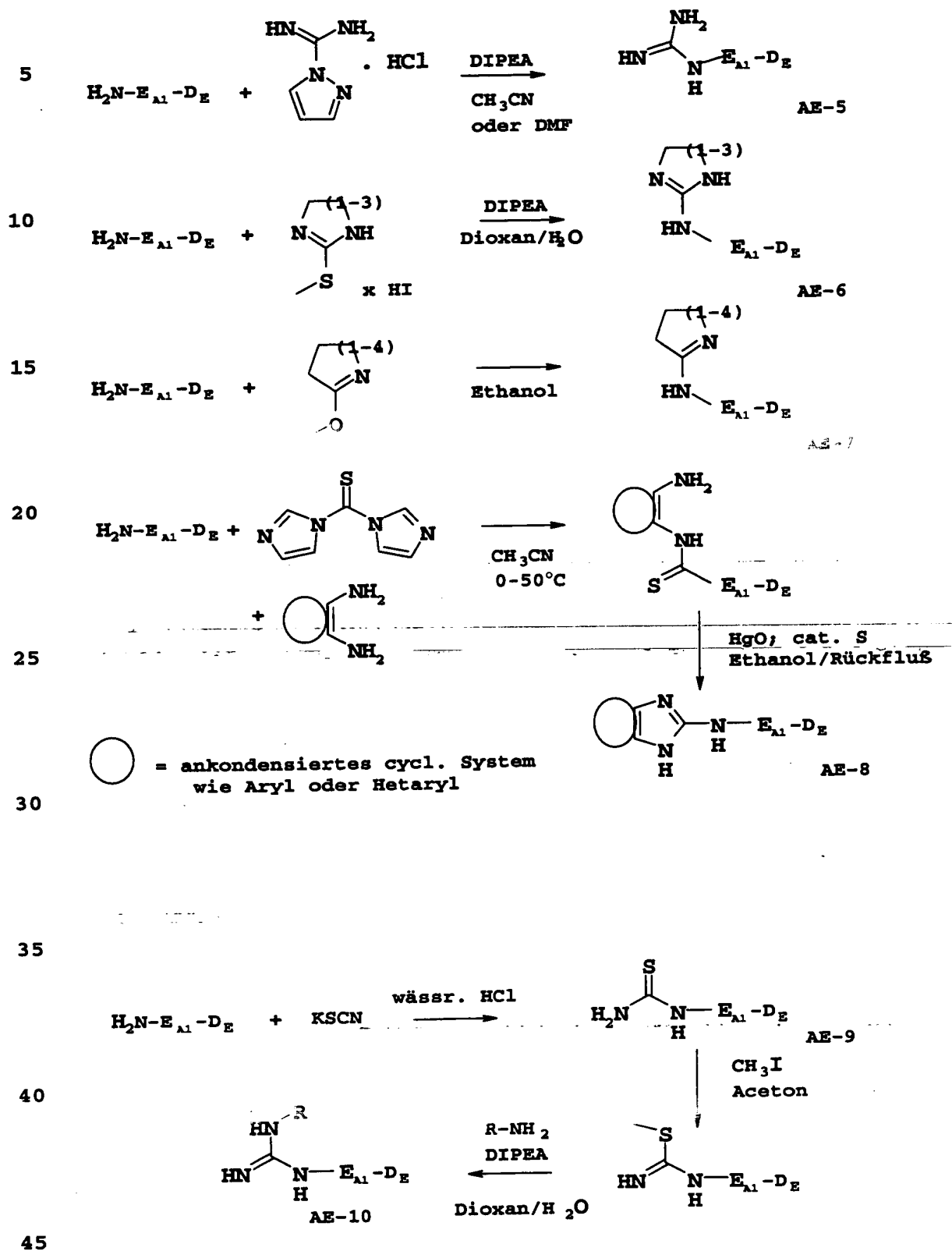
Die Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel AE-7 kann analog zu US 3,202,660, Verbindungen der Formel AE-9, AE-10, AE-11 und AE-12 analog zu WO 97/08145 erfolgen. Verbindungen der Formel AE-8 lassen sich, wie in Schema 5 gezeigt, z.B. gemäß der von Perkins et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1103-1106, beschriebenen Methode herstellen. Schema 8 gibt eine Übersicht über die Synthese der genannten Verbindungen.

35

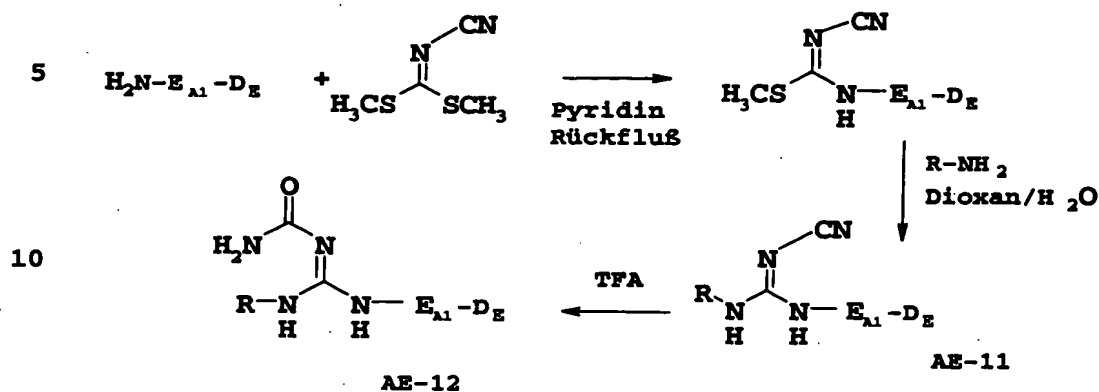
40

45

Schema 8



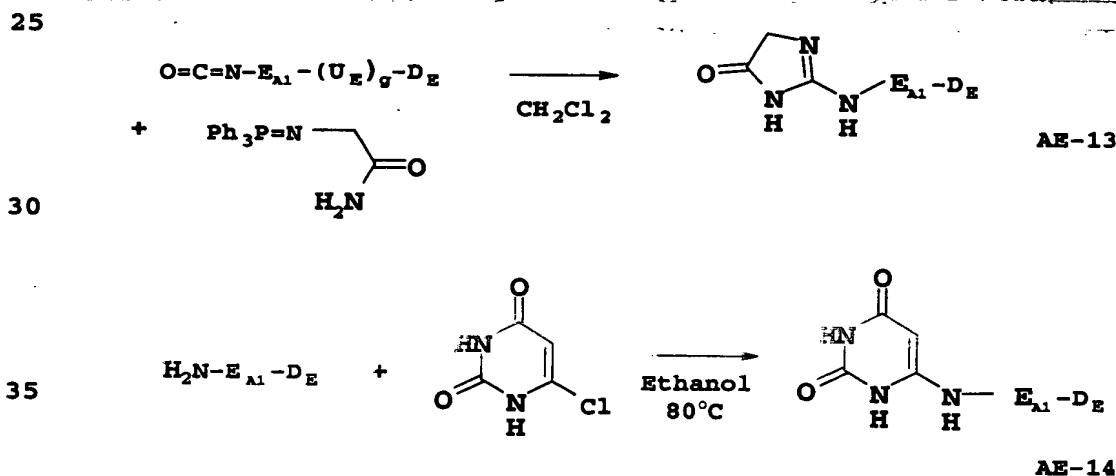
Noch Schema 8



15

Verbindungen der allgemeinen Formel AE-13 lassen sich analog zu Froeyen et al., *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991, 63, 233-293, AE-14 analog zu Yoneda et al., *Heterocycles* 1993, 36, N'-1, Spec. Issue, 341-344 (Schema 9) herstellen. Die Darstellung entsprechender Verbindungen kann auch analog WO 97/36859 erfolgen:

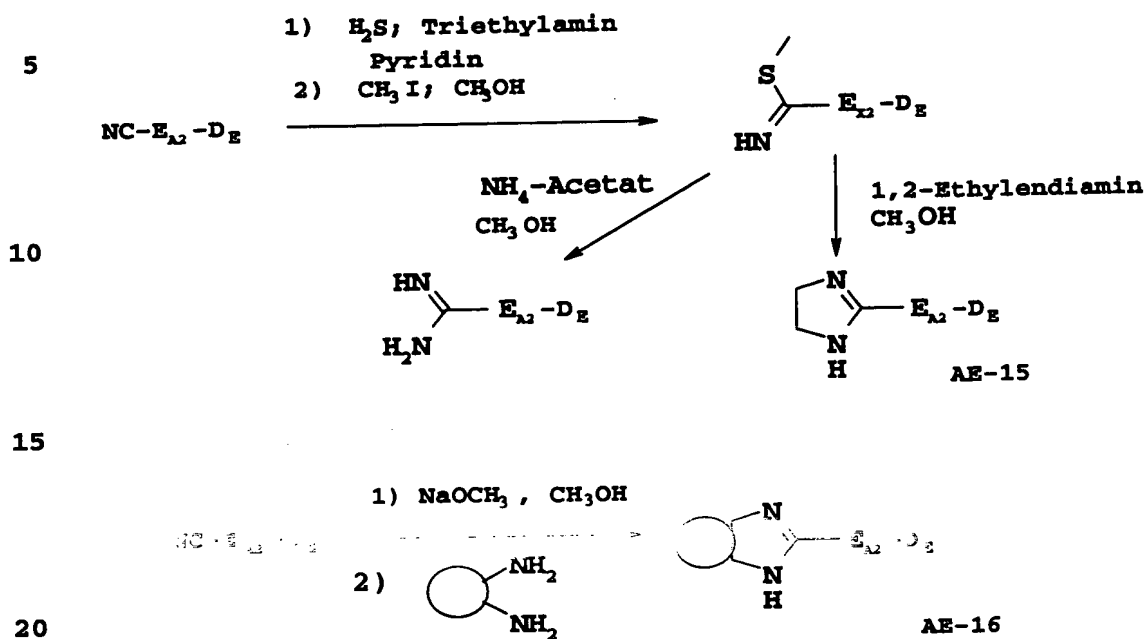
Schema 9




Verbindungen der allgemeinen Formel AE-15 lassen sich wie in *Synthesis* 1981, 963-965 bzw. *Synth. Comm.* 1997, 27 (15), 2701-2707, AE-16 analog zu *J. Org. Chem.* 1991, 56 (6), 2260-2262 herstellen (Schema 10).

45

Schema 10



 = ankondensiertes cycl. System
wie Aryl, Hetaryl, Cycloalkyl

25

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung des Strukturelements der Formel I_{GL}



30

zur Herstellung von Verbindungen, die an Integrinrezeptoren binden.

Weiterhin betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend das

35 Strukturelement der Formel I_{GL}.

Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzubereitungen, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens eine Verbindung der Formel I.

40

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen. Ferner

45 können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch direkten Kontakt mit dem betroffenen Gewebe eingebracht werden.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht 5 bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, 10 Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, 15 Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

20

Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung von humanen und tierischen Krankheiten verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I binden an Integrinrezeptoren. Sie eignen sich deshalb vorzugsweise als Integrin-Rezeptorliganden und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten in denen ein Integrinrezeptor involviert ist, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen 30 Integrinen und ihren natürlichen Liganden fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt ist.

Unter Integrinrezeptorliganden werden Agonisten und Antagonisten verstanden.

35

Unter einer überhöhten oder erniedrigten Wechselwirkung wird sowohl eine überhöhte oder erniedrigte Expression des natürlichen Liganden oder und/oder des Integrinrezeptors und damit eine überhöhte oder erniedrigte Menge an natürlichen Liganden oder 40 und/oder Integrinrezeptor oder eine erhöhte oder erniedrigte Affinität des natürlichen Liganden an den Integrinrezeptor verstanden.

Die Wechselwirkung zwischen Integrinen und ihren natürlichen 45 Liganden ist dann gegenüber dem Normalzustand fehlreguliert, also überhöht oder erniedrigt, wenn diese Fehlregulierung nicht dem

physiologischen Zustand entspricht. Eine erhöhte oder erniedrigte Wechselwirkung kann zu pathophysiologischen Situationen führen.

Die Höhe der Fehlregulierung die zu einer pathophysiologischen Situation führt ist vom individuellen Organismus und vom Ort und der Art der Erkrankung abhängig.

Bevorzugte Integrinrezeptoren, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I verwendet werden können, sind die $\alpha_5\beta_1$ -, $\alpha_4\beta_1$ -, $\alpha_{v\text{IIIb}}\beta_3$ -, $\alpha_v\beta_5$ - und $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptoren.

Besonders bevorzugt binden die Verbindungen der Formel I an den $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und können somit besonders bevorzugt als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Wechselwirkung zwischen $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptor und seinen natürlichen Liganden überhöht oder erniedrigt ist, verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung folgender Krankheiten verwendet:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation, und Angioplastie (Neointimabildung, Glattmuskelzellmigration und Proliferation), akutes Nierenversagen,

Angiogenese-assoziierte Mikroangiopathien wie beispielsweise diabetische Angiopathien oder Retinopathie oder rheumatische Arthritis,

Blutplättchen vermittelter Gefäßverschluß, arterielle Thrombose, Schlaganfall, Reperfusionsschäden nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall,

Krebserkrankungen, wie beispielsweise bei der Tumormetastasierung oder beim Tumorwachstum (tumorinduzierte Angiogenese),

Osteoporose (Knochenresorption nach Chemotaxis und Adhäsion von Osteoclasten an Knochenmatrix),

Bluthochdruck, Psoriasis, Hyperparathyroismus, Paget'sche Erkrankung, maligne Hypercalcämie, metastatische osteolytische Läsionen, Entzündung, Wundheilung, Herzinsuffizienz, Kongestives Herzversagen CHF, sowie bei

anti-viraler, anti-mykotischer, anti-parasitärer oder antibakterieller Therapie und Prophylaxe (Adhäsion und Internalisierung), insbesondere bei mykotisch vermittelten Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch *Candida albicans*.

5

Vorteilhafterweise können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mindestens einer weiteren Verbindung verabreicht werden, um in einer Reihe von Indikationen eine verbesserte Heilwirkung zu erreichen. Diese weiteren Verbindungen können den

- 10 gleichen oder einen anderen Wirkmechanismus wie die Verbindungen der Formel I aufweisen.

Die Arzneimittelnzubereitungen können daher neben den Verbindungen der Formel I und den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen mindestens

15 eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation jeweils aus einer der nachstehenden 10 Gruppen ausgewählt, enthalten.

Gruppe 1:

- Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder
- 20 -aggregation, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Lysinacetylsalicylat, Pilsacetym, Dipyridamol, Abciximab, Thromboxane-Antagonisten, Fibrinogen-Antagonisten, wie beispielsweise Tirofiban, oder Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation wie beispielsweise Ticlopidin oder Clopidogrel,
- 25 Antikoagulantien, die die Thrombinaktivität oder -bildung verhindern, wie beispielsweise Inhibitoren von IIa, Xa, XIa, IXa oder VIIa, Antagonisten von blutplättchenaktivierenden Verbindungen und Selectin-Antagonisten
- 30 zur Behandlung von blutplättchenvermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose, oder

Gruppe 2:

- 35 Inhibitoren der Blutplättchenaktivierung oder -aggregation, wie beispielsweise GPIIb/IIIa-Antagonisten, Thrombin- oder Faktor Xa-Inhibitoren oder ADP-Rezeptor-Antagonisten, Serin-Protease Inhibitoren, Fibrinogen-senkende Verbindungen,
- 40 Selectin-Antagonisten, Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1 Inhibitoren der Leukozytenadhäsion Inhibitoren der Gefäßwandtransmigration, Fibrinolyse-modulierende Verbindungen, wie beispielsweise
- 45 Streptokinase, tPA, Plasminogenaktivierungs-Stimulantien, TAFI-Inhibitoren, XIa Inhibitoren oder PAI-1-Antagonisten, Inhibitoren von Komplementfaktoren,

Endothelinrezeptor-Antagonisten,
Tyrosinkinase-Inhibitoren,
Antioxidantien und
Interleukin 8 Antagonisten

5

zur Behandlung von Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder

Gruppe 3:

Endothelinantagonisten,

10 ACE-Inhibitoren,

Angiotensinrezeptorantagonisten,

Endopeptidase Inhibitoren,

Beta-Blocker,

Kalziumkanal-Antagonisten,

15 Phosphodiesterasehemmer und

Caspaseinhibitoren

zur Behandlung von kongestiven Herzversagen, oder

20 Gruppe 4:

Thrombininhibitoren,

Inhibitoren des Faktors Xa,

Inhibitoren des Koagulationsweges der zur Thrombinbildung führt,
wie beispielsweise Heparin oder niedermolekulare Heparine,

25 Inhibitoren der Blutplättchenadhäsion, -aktivierung oder
-aggregation, wie beispielsweise GPIIb-IIIa-Antagonisten oder
Antagonisten der durch vWF oder GPIb vermittelten Blut-
plättchenadhäsion und Aktivierung,

Endothelinrezeptor-Antagonisten,

30 Stickstoffoxydsynthasehemmer,

CD44-Antagonisten,

Selectin-Antagonisten,

MCP-1-Antagonisten,

Inhibitoren der Signaltransduktion in proliferierenden Zellen,

35 Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten
Zellantwort und
Antioxidantien

zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder Stent-

40 implantation, oder

Gruppe 5:

Antagonisten der durch EGF, PDGF, VEGF oder bFGF vermittelten
Zellantwort,

45 Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,

Inhibitoren von MMPs,

Selectin-Antagonisten,

Endothelin-Antagonisten,
ACE-Inhibitoren,
Angiotensinrezeptor-Antagonisten und
Glycosilierungshemmer oder AGE-Bildungs-Inhibitoren oder AGE-
5 Breaker und Antagonisten Ihrer Rezeptoren, wie beispielsweise
RAGE,

zur Behandlung von diabetischen Angiopathien oder

10 Gruppe 6:

fettsenkende Verbindungen,
Selectin-Antagonisten,
Antagonisten von ICAM-1 oder VCAM-1
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs,

15 Inhibitoren von MMPs,

Endothelinantagonisten,
Apolipoprotein A1-Antagonisten,
Cholesterol-Antagonisten,
HMG CoA Reduktase-Inhibitoren,

20 ACAT Inhibitoren,

ACE Inhibitoren,
Angiotensinrezeptorantagonisten,
Tyrosinkinaseinhibitoren,
Proteinkinase-C-Inhibitoren,

25 Kalzium-Kanal-Antagonisten,

LDL-Rezeptor-Funktionsstimulantien,
Antioxidantien
LCAT-Mimetika und
Freie Radikal-Fänger

30

zur Behandlung von Atherosklerose oder

Gruppe 7:

cytostatische oder antineoplastische Verbindungen,

35 Verbindungen die die Proliferation inhibieren, wie beispielsweise
Kinaseinhibitoren und
Heparin oder niedermolekulare Heparine oder weitere GAGs

zur Behandlung von Krebs, vorzugsweise zur Inhibierung von Tumor-

40 wachstum oder -metastase, oder

Gruppe 8:

Verbindungen zur Anti-resorptiven Therapie,
Verbindungen zur Hormon-Austausch-Therapie, wie beispielsweise

45 Östrogen- oder Progesteron-Antagonisten,

Rekombinantes humanes Wachstumshormon,
Bisphosphonate, wie beispielsweise Alendronate

Verbindungen zur Calcitonintherapie,
Calcitoninstimulantien,
Kalzium-Kanal-Antagonisten,
Knochenbildungsstimulantien, wie beispielsweise Wachstums-
5 faktoragonisten,
Interleukin-6-Antagonisten und
Src Tyrosinkinase-Inhibitoren

zur Behandlung von Osteoporose oder

10

Gruppe 9:

TNF-Inhibitoren, wie beispielsweise TNF-Antikörper, insbesondere
der humane Antikörper D₂E₇,
Antagonisten von VLA-4 oder VCAM-1,

15 Antagonisten von LFA-1, Mac-1 oder ICAMs,
Komplementinhibitoren,

Immunosuppressiva,

Interleukin-1- α - oder - β -Antagonisten und
Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren

20

zur Behandlung von rheumatoider Arthritis oder

Gruppe 10:

Collagenase,

25 PDGF-Antagonisten und
MMPs

zur verbesserten Wundheilung.

Unter einer Arzneimittelzubereitungen, enthaltend mindestens eine
30 Verbindung der Formel I, gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffe und
mindestens eine weitere Verbindung, abhängig von der Indikation
jeweils aus einer der vorstehenden Gruppen ausgewählt, wird eine
kombinierte Verabreichung mindestens einer der Verbindungen der
Formel I mit mindestens einer weiteren Verbindung jeweils aus-
35 gewählt aus einer der vorstehend beschriebenen Gruppen und
gegebenenfalls Arzneimittelhilfsstoffen, verstanden.

Die kombinierte Verabreichung kann durch ein Stoffgemisch, ent-
haltend mindestens eine Verbindung der Formel I, gegebenenfalls

40 Arzneimittelhilfsstoffe und mindestens eine weitere Verbindung,
abhängig von der Indikation jeweils aus einer der vorstehenden
Gruppen ausgewählt, aber auch räumlich und/oder zeitlich getrennt
erfolgen.

45 Bei der räumlich und/oder zeitlich getrennten Verabreichung
erfolgt die Verabreichung der Komponenten der Arzneimittel-
zubereitung, die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen

ausgewählt aus einer der vorstehend erwähnten Gruppen räumlich und/oder zeitlich getrennt.

- Zur Behandlung von Restenose nach Gefäßverletzung oder *Stenting*
- 5 kann die Verabreichungen der Verbindungen der Formel I alleine oder in Kombination mit mindestens einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 4 lokal auf die betroffenen Stellen erfolgen. Auch kann es vorteilhaft sein, die *Stents* mit diesen Verbindungen zu überziehen.
- 10 Zur Behandlung von Osteoporose kann es vorteilhaft sein, die Verabreichung der Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer antiresorptiven oder Hormonaustausch-Therapie durchzuführen.
- 15 Die Erfindung betrifft demnach die Verwendung der vorstehend erwähnten Arzneimittelzubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.
- In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die
- 20 Verwendung der vorstehend erwähnten kombinierten Arzneimittelzubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
- ~~Blutplättchen vermitteltem vaskulärem Verschuß oder Thrombose~~
- 25 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 1,
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 2,
- 30 kongestivem Herzversagen
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 3,
- Restenose nach Gefäßverletzung oder Stentimplantation
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 4,
- 35 diabetischen Angiopathien
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 5,
- Atherosklerose
- 40 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 6,
- Krebs
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 7,
- 45 Osteoporose
bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 8,

Rheumatoider Arthritis

bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 9,

Wundheilung

5 bei Verwendung von Verbindungen der Gruppe 10.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Auswahl dieser Beispiele nicht limitierend ist.

10 I. Synthesebeispiele

I.A Vorstufen

4-[(1-Oxido-2-pyridinyl)amino]-1-butanol (1)

- 15 Eine Mischung von 2-Chloropyridin-*N*-Oxid (70,0 mmol, 11,0 g), 4-Aminobutanol (130 mmol, 11,5 g) und NaHCO₃ (340,0 mmol, 28,9 g) in tert.-Amylalkohol (500 mL) wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnung mit CH₂Cl₂, wurde die Suspension filtriert und das Filtrat einrotiert. Die Chromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH
- 20 0 bis 20 %) ergab 6,9 g Zielprodukt; ESI-MS [2M+H⁺] = 365,1, [M+H⁺] = 183,05, 83,2; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.11 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (s br., 1H), 6.66-6.47 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.32 (q, 2H), 2.53 (s br., 1H), 1.90-1.54 (m, 4H).

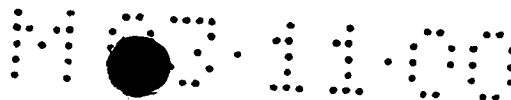
25

3-[(1-Oxido-2-pyridinyl)amino]-1-propanol (2)

- Eine Mischung von 2-Chloropyridin-*N*-Oxid (7,70 mmol, 997,5 mg), 3-Aminopropanol (15,0 mmol, 1,1 g) und NaHCO₃ (40,0 mmol, 3,4 g)
- 30 in tert.-Amylalkohol (80 mL) wurde 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnung mit CH₂Cl₂, wurde die Suspension filtriert und das Filtrat einrotiert. Die Chromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH 0 bis 20 %) ergab 1 g Zielprodukt; ESI-MS [2M+H⁺] = 337,1, [M+H⁺] = 169,15; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO) δ ppm: 8.07 (d, 1H), 7.26-7.08 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.61 (s br., 1H), 3.60-3.13 (m, incl. DMSO), 1.69 (quint., 2H).

- N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydro-
- 40 chlorid) (3)

- a) Zu einer Lösung von 24,5 g Thiocarbonyldiimidazol und 1,56 g Imidazol in 600 ml CH₃CN wurden bei 0°C 20g tert-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (89,97 mmol) gelöst in 100 ml CH₃CN
- 45 zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 19,5 g 1,2-Phenylendiamin zugesetzt und erneut 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung im



- Vakuum eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, 7x mit 10 % Citronensäure sowie 2x mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (31,78 g; brauner Schaum) wurde
- 5 direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 373,15$;
- $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.5 und 9.05 (je s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15, 6.95, 6.75, 6.60 (je m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (d, 2H), 1.35 (s, 9H).
- 10 b) Rohprodukt 3a wurde zusammen mit 36,7 g HgO (gelb) und 0,4 g Schwefel in 750 ml Ethanol gelöst und 2 h auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend zweimal über Celite filtriert und zur Trockene eingedampft; 20,7 g, ESI-MS
- 15 $[\text{M}+\text{H}^+] = 339,15$.
- c) 7 g des Rohprodukts 3b wurden in 70 ml CH_2Cl_2 vorgelegt. 35 ml HCl in Diethylether (ges. bei 0°C) zugesetzt und 2 h bei RT nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde
- 20 abgesaugt, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen und getrocknet; 6,7 g brauner amorpher Feststoff; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 239,15$;
- $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO) δ ppm: 11.6 (s breit, 1H), 8.4 (s breit, 3H), 8.25 (s breit, 1H), 7.65 und 7.55 (je d, 2H), 7.45 und 7.3 (je m, 2H), 4.19 (m, 2H).
- 25 N^1 -Pyridin-2-ylpropan-1,3-diamin (4)
- 2-Brompyridin (100 g; 0,633 mol) und 1,3-Diaminopropan (234,5 g; 3,16 mol) wurden 7 h lang auf Rückfluß erhitzt. Nach beendeter
- 30 Reaktion wurde die Mischung eingedampft. Die Destillation des verbliebenen Rückstands im Ölpumpenvakuum ergab 43 g des gewünschten Produkts; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 152,15$;
- $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.05 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.82 (t, 2H),
- 35 1.73 (m, 1H), 1.32 (s, 2H).
- 2-[(3-Methoxyanilino)carbonyl]benzoesäure (5)
- Zu einer Lösung von Phtalsäureanhydrid (80,0 mmol, 11,9 g) in THF
- 40 (80 mL) wurde bei 10°C eine Lösung von 3-Methoxyanilin (80,0 mmol, 9,9 g) zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht nachgerührt und mit Wasser (1,2 L) versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit eiskaltem Wasser sowie mit Aceton und Pentan nachgewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 19,5 g; mp
- 45 168,4 bis 168,9°C; ESI-MS: $[2\text{M}+\text{Na}^+] = 565,2$, $[\text{M}+\text{K}^+] = 310,0$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 272,05$;

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆): δ (ppm) 13.01 (s br., 1H), 10.31 (s br., 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.69-6.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

5 2-[[3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl]benzoesäure-methylester (6)

Zu einer Suspension von 5.3 g NaH (60 %; entölt mit Pentan) in DMSO (110,0 mL) wurde bei 10°C 2-[[3-Methoxyanilino]carbonyl]-benzoesäure (5, 36,9 mmol, 10,0 g) eingetragen. Die Mischung wurde 1 h bei RT nachgerührt, bis die H₂-Entwicklung abgeschlossen war. Methyljodid (169,6 mmol, 24,1 g) wurde zugetropft und die Mischung über Nacht weiter gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Wasser (100 mL) zugetropft und die Lösung mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wäßr. gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Einengen der organ. Phase ergaben 11,2 g gelber Rückstand: ESI-MS: [2M+Na⁺] = 621,3, [M+K⁺] = 338,0, [M+H⁺] = 300,15;

¹H-NMR (400MHz; CDCl₃): δ (ppm) 7.78 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.74-6.64 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

2-[[3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl]benzoesäure (7)

25 Zu einer Lösung von 2-[[3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl]benzoesäure-methylester (6, 36,8 mmol, 11,0 g) in Methanol (250 mL) wurde LiOH (73,5 mmol, 1,8 g) in Wasser (250 mL) zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei 40°C nachgerührt. Die Mischung wurde bei 0°C auf pH 4,1 (mit HCl 2N) angesäuert und die Suspension eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CH₂Cl₂ gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Trocknen und Einengen der organ. Phase ergaben 9,8 g Schaum; ESI-MS: [2M+Na⁺] = 593,3, [M+K⁺] = 324,0, [M+H⁺] = 286,15;

30 ¹H-NMR (270MHz; DMSO-d₅): δ (ppm) 13.13 (s br., 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42-7.24 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.92-6.73 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 3.59 (s, 3H).

2-[[3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl]benzoesäure-chlorid (8)

Thionylchlorid (56,6 mmol, 6,7 g) wurde bei 5°C in eine Lösung von 2-[[3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl]benzoesäure (7, 33,3 mmol, 9,5 g) in THF (180 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 2 h auf 40°C erwärmt und dann mehrfach mit Toluol kodestilliert. Das zurückbleibende braune Öl (10,4 g) konnte ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

3-Hydroxy-5-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepin-6,11-dione (9)

- 2-([3-Methoxy(methyl)anilino]carbonyl)benzoesäure-chlorid (8, 10,4 g) wurde mit einem Gemisch aus AlCl_3 (701,9 mmol, 93,6 g) und NaCl (391,0, 23,0 g) auf 180°C erhitzt und die schwarze Schmelze 15 min. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Schmelze auf Eis/Wasser gegossen und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde mit Heptan ausgerührt und filtriert und mittels einer Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Gradient Hexan/ CH_2Cl_2 50 bis 100 % bis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0 bis 5 %) gereinigt: 2,8 g; ESI-MS: $[\text{M}+\text{K}^+] = 292,0$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 254,1$; $^1\text{H-NMR}$ (270MHz; DMSO-d_6): δ (ppm) 10.59 (s br., 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H).

15

(2 E,Z)-(3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (10)

- Zu 3-Hydroxy-5-methyl-5H-dibenzo[b,e]azepin-6,11-dione (9, 7,9 mmol, 2,0 g) und Lithiummetholat (7,9 mmol, 0,3 g) in DMF (50 mL) wurde eine Lösung von Methyl-diethylphosphonacetat (23,7 mmol, 5,0 g) und Lithiummetholat (23,7 mmol, 0,9 g) in DMF (50 mL) bei 0°C unter N_2 zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht auf 60°C erwärmt. Die Lösung wurde bei 0°C mit 2N HCl versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen wurden mit einer wäßr. gesättigten NaCl Lösung ausgeschüttelt. Trocknen, Einengen und Chromatographie auf Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0 bis 100 %) ergaben 2,0 g als cis:trans-Gemisch; ESI-MS: $[\text{M}+\text{K}^+] = 348,0$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 310,05$.

30

(2 E,Z)-(3-Acetyloxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (11)

- Zu einer Lösung von (2 E,Z)-(3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (10, 0,74 mmol, 0,23 g) in DMF (10 mL) wurde bei 0°C Acetylchlorid (2,23 mmol, 0,18 g) und dann Pyridin (4,46 mmol, 0,35 g) eingespritzt. Die Mischung wurde bei RT über Nacht nachgerührt und zur Aufarbeitung auf 20 mL Eis/Wasser gegossen. Die Mischung wurde angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Trocknen und Einengen der organ. Phase ergaben 0,26 g; ESI-MS: $[\text{M}+\text{K}^+] = 390,0$, $[\text{M}+\text{H}^+] = 352,0$.

45

H 0 0 1 1 0 0

[3-Acetyloxy-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (12)

(2 E,Z)-(3-Acetyloxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo-
5 [b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (11, 0,68 mmol, 0,24 g) und Pd/Kohle (40 mg) in MeOH (24 mL)/Essigester (24 mL) wurden mit H₂ bei 50°C, 120 Bar 21 h begast. Filtrieren über Celite und Einengen ergaben 0,25 g; ESI-MS: [M+K⁺] = 392,0, [M+H⁺] = 354,15.

10

[3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (13)

Zu einer Lösung von [3-Acetyloxy-5-methyl-6-oxo-6,11-
15 dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (12, 0,71 mmol, 0,25 g) in MeOH (9 mL) wurde K₂CO₃ bei 5°C zugegeben. Die Mischung wurde 5 h bei RT nachgerührt. Die Lösung wurde mit wässr. NH₄Cl neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Trocknen und Einengen ergaben 0,18 g weissen Rückstand; ESI-MS:
20 [2M+Na⁺] = 645,2, [M+K⁺] = 350,0, [M+H⁺] = 312,05.

(5-Methyl-3-{4-[[1-oxido-2-pyridinyl)amino]butoxy}-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (14)

25 Zu [3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (13, 0,16 mmol, 0,05 g) und Triphenylphosphin (0,43 mmol, 0,11 g) in DMF (5 mL) unter Argon wurde eine Lösung von 4-[(1-oxido-2-pyridinyl)amino]-1-butanol (1) (0,40 mmol, 0,07 g) und Azodicarbonsäurediethylester
30 (0,40 mmol, 0,08 g) in DMF (2 mL) zugetropft. Die Mischung wurde bei 40°C über Nacht nachgerührt. Einengen, Kodestillation mit Xylol und Chromatographie über Kieselgel (Heptan/CH₂Cl₂ 0 bis 100 % bis CH₂Cl₂/MeOH 0 bis 100 %) ergaben 24,00 mg (Reinheit 90 %).

35

{5-Methyl-6-oxo-3-{4-(2-pyridinylamino)butoxy}-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (15)

Die Suspension von (5-Methyl-3-{4-[[1-oxido-2-pyridinyl)amino]-
40 butoxy}-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (14, 0,05 mmol, 24,0 mg), Cyclohexen (4,93 mmol, 0,50 mL) und Pd/Kohle (30,0 mg) wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach einer Filtration über Celite und Einengen wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und
45 mit Diethylether extrahiert. Einengen ergab 6,70 mg.

H 03.11.00

(2 E,Z)-(5-Methyl-3-{3-[(1-oxido-2-pyridinyl)amino]propoxy}-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäuremethylester (16)

- 5 Zu einer Lösung von (2 E,Z)-(3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäuremethylester (10, 0,32 mmol, 0,10 g) und Triphenylphosphin (0,87 mmol, 0,23 g) unter Argon wurde eine Lösung von 3-[(1-oxido-2-pyridinyl)amino]-1-propanol (2, 0,81 mmol, 0,14 g) und Azodicarbonsäurediethylester (0,81 mmol, 0,17 g) zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei RT nachgerührt. Einengen, Kodestillation mit Xylol und Filtration über Kieselgel ergaben 0,12 g; ESI-MS: $[M+K^+] = 498,1$, $[M+H^+] = 460,15$, 230,6.

- 15 (2 E,Z)-(5-Methyl-6-oxo-3-{3-(2-pyridinylamino)propoxy}-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäuremethylester (17)

- Die Suspension von (2 E,Z)-(5-Methyl-3-{3-[(1-oxido-2-pyridinyl)amino]propoxy}-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäuremethylester (16, 0,11 mmol, 50,0 mg), Cyclohexen (4,93 mmol, 0,50 mL) und Pd/Kohle (50,0 mg) wurde 2 d unter Rückfluss gerührt. Filtration über Celite, Chromatographie auf Kieselgel (Heptan/ CH_2Cl_2 0 bis 100 %, CH_2Cl_2 /MeOH 0 bis 100 %) ergaben 31,80 mg; ESI-MS: $[M+K^+] = 482,1$, $[M+H^+] = 444,15$, 222,6.

{5-Methyl-6-oxo-3-[3-(2-pyridinylamino)propoxy]-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäuremethylester (18)

- 30 (2 E,Z)-(5-Methyl-6-oxo-3-{3-(2-pyridinylamino)propoxy}-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäuremethylester (17, 0,12 mmol, 55,0 mg) und Pd/Kohle (5 mg) in MeOH (4 mL)/Essigester (4 mL) wurden mit H_2 bei 50°C, 120 Bar 21 h begast. Filtrieren über Celite, Einengen und Säulenchromatographie ergaben 22,0 mg; ESI-MS: $[M+K^+] = 484,1$, $[M+Na^+] = 468,0$, $[M+H^+] = 446,15$, 223,6.

(5-Methyl-6-oxo-3-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäuremethylester (19)

40

- Zu einer Lösung von {3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäuremethylester (13, 0,58 mmol, 180,0 mg) und 2,6-Dimethylpyridin (1,16 mmol, 123,9 mg) in CH_2Cl_2 (6 mL) wurde bei -78°C unter Argon Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,15 mmol, 326,2 mg) gegeben. Die Mischung wurde 30 min. bei -78°C und dann über Nacht bei RT nachgerührt. Der Überschuss an Triflat wurde im Hochvakuum entfernt. Der ölige

Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit HCl (1N) gewaschen, mit wäßer. NaHCO_3 abgepuffert und mit ges. wäßer. NaCl gewaschen. Trocknen und Einengen ergaben 250,0 mg bräunliches Öl, das ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde.

5

11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo-
[b,e]azepin-3-carbonsäure (20)

- 10 Kohlenmonoxid wurde durch eine Suspension von (5-Methyl-6-oxo-3-
-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (19, 0,56 mmol, 250,0 mg), Kaliumacetat (2,26 mmol, 221,3 mg), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (0,11 mmol, 64,8 mg), Palladiumacetat (0,03 mmol, 6,4 mg) in DMSO (9 mL) geleitet. Danach wird 3 h auf
15 70°C erhitzt, wobei ein mit CO -gefüllter Ballon eine CO -Atmosphäre über der in Lösung gehenden Reaktionsmischung gewährleistet. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Wasser (40 mL) verdünnt, mit wäßer. NaHCO_3 auf pH 8 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Die wäßer. Phase wurde dann bei 0°C mit HCl (1N) angesäuert und
20 mit CH_2Cl_2 extrahiert. Um DMSO zu entfernen, wurden die CH_2Cl_2 -Phasen mit Wasser mehrfach gewaschen. Trocknen und Einengen ergaben 120,0 mg gelbes Öl; ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 340,11$.

- 25 [3-({[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] essigsäure-methylester (21)

- Diisopropylethylamin (0,4 mmol, 51,4 mg) und $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (0,19 mmol, 36,71 mg) wurden bei 0°C zu einer Lösung von 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-3-carbonsäure (20, 0,15 mmol, 50,0 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL)/DMF (1 mL) zugegeben. Die Mischung wurde dann 1 h bei 0°C nachgerührt, bevor
30 N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydrochlorid) (3) (0,16 mmol, 44,5 mg) gelöst in DMF zugegeben wurde. Die
35 Mischung wurde 1 h bei 0°C und über Nacht bei RT nachgerührt. Einengen und Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0 bis 100 %) ergaben 16,0 mg Zielprodukt; ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 560,15, 280,65$.

- 40 (5-Methyl-6-oxo-3-({[3-(2-pyridinylamino)propyl]amino}carbonyl)-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]essigsäure-methylester (22)

- Diisopropylethylamin (0,2 mmol, 25,3 mg) und $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (0,19 mmol, 36,71 mg) wurden bei 0°C zu einer Lösung von 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-3-carbonsäure (20, 0,15 mmol, 50,0 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL)/DMF (1 mL) zugegeben. Die Mischung wurde dann 1 h bei 0°C nachgerührt, bevor

111

N¹-Pyridin-2-ylpropan-1,3-diamin (4) (0,15 mmol, 22,7 mg) gelöst in DMF zugegeben wurde. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C und über Nacht bei RT nachgerührt. Einengen und Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 0 bis 100 %) ergaben 15,0 mg Zielprodukt; ESI-MS: 5 [M+H⁺] = 473,15, 237,1.

(2 E,Z)-(5-Methyl-6-oxo-3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (23)

10

Zu einer Lösung von (2 E,Z)-(3-Hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (10, 3,23 mmol, 1,0 g) und 2,6-Dimethylpyridin (6,47 mmol, 0,69 g) in CH₂Cl₂ (30 mL) wurde bei -78°C unter Argon Trifluor-

15 methansulfonsäureanhydrid (4,20 mmol, 1,2 g) zugegeben. Die Mischung wurde 30 min. bei -78°C und dann über Nacht bei RT nachgerührt. Der Überschuss an Triflat wurde im Hochvakuum entfernt. Der blige Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit HCl (1N) gewaschen, mit wäßr. NaHCO₃ abgepuffert und mit ges. wäßr. NaCl 20 gewaschen. Trocknen und Einengen der organ. Phase ergaben 1,1 g bräunliches Öl, das ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde.

(11 E,Z)-11-(2-Methoxy-2-oxoethyliden)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-3-carbonsäure (24)

Kohlenmonoxid wurde durch eine Suspension von (2 E,Z)-(5-Methyl-6-oxo-3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden)ethansäure-methylester (23, 2,54 mmol, 30 1,1 g), Kaliumacetat (10,15 mmol, 1,0 g), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (0,51 mmol, 0,29 g), Palladiumacetat (0,13 mmol, 28,5 mg) in DMSO (40 mL) geleitet. Danach wird 3 h auf 70°C erwärmt, wobei ein mit CO-gefüllter Ballon eine CO-Atmosphäre über der in Lösung gehenden Reaktionsmischung gewährleistet. 35 Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Wasser (50 mL) verdünnt, mit wäßr. NaHCO₃ auf pH 7 bis 8 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Die wäßr. Phase wurde dann bei 0°C mit HCl (1N) angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Um DMSO zu entfernen, wurden die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen mehrfach mit Wasser 40 gewaschen. Trocknen und Einengen ergaben 200,0 mg gelbes Öl; ESI-MS: [M+K⁺] = 376,0, [M+H⁺] = 338,05, 102,15.

N¹-(1H-Benzimidazol-2-yl)pentan-1,5-diamin (Hydrochlorid) (25)

45 Die Darstellung erfolgte analog zur Synthese von 3 ausgehend von 7g N-Boc-1,5-Diaminopentan-Hydrochlorid (29,3 mmol). Nach Umsetzung analog zu 3a wurden 10,3 g N-Boc-5-[(2-aminoanilino)-

- carbothioyl]amino}pentan-1-amin erhalten; ESI-MS $[M+H]^+ = 353,25$.
Cyclodesulfurierung und anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA ergab ein öliges Rohprodukt, das in CH_3OH aufgenommen und mit 250 ml etherischer HCl (gesättigt bei $0^\circ C$) in das entsprechende Hydrochlorid überführt wurde. Verrühren der erhaltenen Festkörper mit einer Mischung aus CH_3OH /Methyl-tert.butylether ergab 1,8 g eines rötlichen amorphen Feststoffs.
 1H -NMR (360 MHz, DMSO) δ ppm: 9.30 (t, 1H), 8.15 (s breit, 3H), 7.40 und 7.25 (je m, 2H), 3.35 (m, 2H überlagert mit H_2O -Peak), 2.80 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

tert-Butyl 1H-Benzimidazol-2-ylmethylcarbamat (26)

- Zu tert-Butylcyanomethylcarbamat (3 g; 19,21 mmol) in 20 ml CH_3OH wurden 3,32 g einer 30 % $NaOCH_3$ -Lsg. gegeben und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3,4 g 1,2-Phenylendiamin-bis-hydrochlorid wurde über Nacht weitergerührt, dann die Reaktionsmischung auf 100 ml H_2O gegeben, filtriert und der so erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet. 3,45 g; ESI-MS $[M+H]^+ = 248,15$
 1H -NMR (270 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) 12.60 (s, 1H), 7.30-7.15 (m 3H), 7.05 (m 2H), 4.15 (d, 2H), 1.29 (s, 9H).

1H-Benzimidazol-2-ylmethanamin (Trifluoracetat) (27)

- 3 g der Boc-Verbindung 26 wurde in 15 ml CH_2Cl_2 suspendiert, 25 ml TFA zugesetzt und die Mischung 3 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit n-Pentan verrührt (5,8 g); ESI-MS $[M+H]^+ = 148,05$.
[3-([5-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)pentyl]amino)carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] essigsäure-methylester (28)

- Zu einer Lösung von N^1 -(1H-Benzimidazol-2-yl)pentan-1,5-diamin (Hydrochlorid) (25, 0,24 mmol, 60,1 mg), 11-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-3-carbonsäure (20, 0,24 mmol, 80,0 mg) und N-Methylmorpholin (0,49 mmol, 50,1 mg) in DMF (5 mL) wurde TOTU (0,24 mmol, 77,3 mg) bei $0^\circ C$ portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde 2 h bei $0^\circ C$ nachgerührt und einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester (20 mL) aufgenommen, mit H_2O , einer 5 % wässr. K_2CO_3 -Lösung und anschl. einer 5 % wässr. $NaCl$ -Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Die Chromatographie über Kieselgel ($CH_2Cl_2/MeOH$ 0 bis 100 %) ergab 23,0 mg Zielprodukt; ESI-MS: $[M+H]^+ = 540,42$.

(3-([(1*H*-Benzimidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-yl) essigsäure-methylester (29)

- 5 Diisopropylethylamin (0,24 mmol, 30,5 mg) und EDCI*HCl (0,28 mmol, 54,1 mg) wurden bei 0°C zu einer Lösung von 11-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-3-carbonsäure (20, 0,24 mmol, 80,0 mg) in CH₂Cl₂ (1,5 mL)/DMF (0,5 mL) zugegeben. Die Mischung wurde dann 1 h bei
- 10 RT nachgerührt bevor 1*H*-Benzimidazol-2-ylmethanamin (Trifluoracetat) (27) (0,24 mmol, 88,4 mg) und Diisopropylethylamin (0,47 mmol, 60,9 mg) gelöst in DMF zugegeben wurde. Anschließend wurde 1h bei 0°C und 6 h bei RT nachgerührt. Einengen und Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 0 bis 100 %) ergaben 37,0 mg Ziel-
- 15 produkt; ESI-MS: [M+H⁺] = 469,15.

I.B. Verbindungen der Formel I

Beispiel I:

- 20 {5-Methyl-6-oxo-3-{4-(2-pyridinylamino)butoxy}-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-yl}essigsäure

- Zu einer Lösung von {5-Methyl-6-oxo-3-{4-(2-pyridinylamino)-butoxy}-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-yl}essigsäure-
- 25 methylester (15, 0,01 mmol, 6,7 mg) in Wasser-(3 mL)/MeOH (3 mL)- wurde NaOH (0,01 mmol, 138,7 mg) zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 60°C nachgerührt. Nach dem Einengen wurde Wasser zugegeben und die Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die wäßrige Phase wurde einrotiert. Lyophilisierung ergab 3,10 mg; ESI-MS: [M+H⁺]
- 30 = 445.

Beispiel II:

- Natrium {5-Methyl-6-oxo-3-{3-(2-pyridinylamino)propoxy}-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-yl) acetat
- 35

- Zu einer Lösung von {5-Methyl-6-oxo-3-{3-(2-pyridinylamino)-propoxy}-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-yl}essigsäure-methylester (18, 0,01 mmol, 5,0 mg) in Wasser-(2 mL)/MeOH (2 mL) wurde NaOH (0,01 mmol, 106,4 mg) zugegeben. Die Mischung wurde
- 40 über Nacht bei 60°C nachgerührt. Nach dem Einengen wurde Wasser zugegeben und die Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die wäßrige Phase wurde einrotiert. Lyophilisierung ergab 3,16 mg; ESI-MS: [M+K⁺] = 470,0, [M+H⁺] = 432,15, 216,6.

Beispiel III:

Natrium [3-({[4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}-carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] acetat

5

- [3-({[4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] essigsäure-methylester (**21**, 0,03 mmol, 15,0 mg) gelöst in Wasser (6 mL)/MeOH (6 mL) wurde bei 0°C mit NaOH (0,03 mmol, 254,6 mg) versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Nach dem Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/CH₂Cl₂ aufgenommen, und mehrfach mit CH₂Cl₂ und Diethylether extrahiert. Lyophilisierung ergab 9,2 mg weisses Salz; ESI-MS: [M+K⁺] = 584,2, [M+H⁺] = 546,15, 273,65, 118,9.

15

Beispiel IV:

Natrium (5-Methyl-6-oxo-3-({[3-(2-pyridinylamino)propyl]amino}carbonyl)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] acetat

- (5-Methyl-6-oxo-3-({[3-(2-pyridinylamino)propyl]amino}carbonyl)-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)essigsäure-methylester (**22**, 0,03 mmol, 14,0 mg) gelöst in Wasser (6 mL)/MeOH (6 mL) wurde bei 0°C mit NaOH (0,03 mmol, 0,28 mL 0,1 N wäßr. Lsg) versetzt und über Nacht bei RT nachgerührt. Nach Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/CH₂Cl₂ aufgenommen, und mehrfach mit CHCl₃ und Diethylether extrahiert. Lyophilisierung ergab 5,1 mg Salz; ESI-MS: [M+H⁺] = 459,15, 230,1.

Beispiel V:

- (2 E,Z)-[3-({[4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino}-carbonyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden]ethansäure-methylester

- Diisopropylethylamin (0,30 mmol, 38,3 mg) und HATU (0,36 mmol, 51,50 mg) wurden bei 0°C zu einer Lösung von (11 E,Z)-11-(2-Methoxy-2-oxoethyliden)-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-3-carbonsäure (**24**, 0,30 mmol, 0,1 g) in CH₂Cl₂ (5 mL)/DMF (2 mL) zugegeben. Die Mischung wurde dann 1 h bei 0°C nachgerührt bevor N-[4-(Aminomethyl)phenyl]-1H-benzimidazol-2-amin (Hydrochlorid) (**3**) (0,33 mmol, 89,6 mg) und Diisopropylethylamin (0,30 mmol, 38,3 mg) gelöst in DMF eingespritzt wurde. Die Mischung wurde 30 min. bei 0°C und 5 h bei RT nachgerührt. Nach Einengen wurde der Rückstand mit CH₂Cl₂/Wasser aufgenommen, mit wäßr. NaHCO₃ und dann mit einer 5%-Lösung Zitronensäure gewaschen, mit wäßr. NaHCO₃ abgepuffert und zuletzt mit wäßr. gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Einengen und Säulen-Chromatographie (Heptan/CH₂Cl₂ 0 bis 100 % CH₂Cl₂/MeOH 0 bis 100 %)

115

ergaben 70,0 mg Zielprodukt; ESI-MS: $[M+K^+] = 596,2$, $[M+H^+] = 558,25$, 279,65.

Beispiel VI:

- 5 (2 E,Z)-[3-([4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino)-carbonyl]-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden]ethansäure

- 10 Zu (2 E,Z)-[3-([4-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)benzyl]amino)-carbonyl]-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden]ethansäure-methylester (Beispiel V, 0,04 mmol, 20,0 mg) gelöst in Wasser (3 mL)/EtOH (3 mL) wurde bei 5°C wäßr. LiOH (0,34 mmol, 8,3 mg) zugetropft und über Nacht bei RT nachgerührt. Nach Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/CH₂Cl₂ 15 aufgenommen, und mehrfach mit CHCl₃ und Diethylether extrahiert. Die Wasserphase wurde bei 0°C auf pH 4 bis 5 eingestellt. Filtrieren und Trocknen des ausgefallenen Niederschlags ergaben 15,0 mg Zielprodukt, ESI-MS: $[M+H^+] = 544,05$, 272,5, 130,1.

20 Beispiel VII:

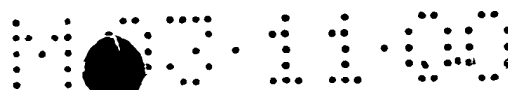
Natrium (2 E,Z)-[5-Methyl-6-oxo-3-[3-(2-pyridinylamino)propoxy]-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden] ethanoat

- (2 E,Z)-[5-Methyl-6-oxo-3-[3-(2-pyridinylamino)propoxy]-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azepin-11-yliden]ethansäure-methylester 25 (17, 0,03 mmol, 15,0 mg) gelöst in Wasser (6 mL)/MeOH (6 mL) wurde bei 5°C mit NaOH (0,03 mmol, 321,1 mg) versetzt und 6 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/CH₂Cl₂ aufgenommen und mehrfach mit CHCl₃ und Diethylether extrahiert. Lyophilisierung der Wasserphase ergab 5,2 mg weisses Salz; 30 ESI-MS: $[M+K^+] = 468,1$, $[M+H^+] = 430,15$, 215,6, 101,1.

Beispiel VIII:

- Natrium [3-([5-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)pentyl]amino)-carbonyl]-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl] acetat 35

- [3-([5-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)pentyl]amino)carbonyl]-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl]essigsäure-methylester (28, 0,04 mmol, 20,0 mg) gelöst in Wasser (7 mL)/MeOH 40 (7 mL) wurde bei 5°C mit NaOH (0,03 mmol, 333,9 mg) versetzt und 4 h auf 40°C erhitzt. Nach dem Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/CH₂Cl₂ aufgenommen und mehrfach mit CHCl₃ und Diethylether extrahiert. Lyophilisieren der Wasserphase ergab 14,6 mg Salz; 45 ESI-MS: $[M+H^+] = 526,25$.



Beispiel IX:

Natrium (3-(((1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl)acetat

- 5 (3-(((1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)amino]carbonyl}-5-methyl-6-oxo-6,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepin-11-yl) essigsäure-methylester (29, 0,08 mmol, 37,0 mg) gelöst in Wasser (10 mL)/MeOH (10 mL) wurde bei 5°C mit NaOH (0,07 mmol, 711,0 mg) versetzt und 6 h auf 40°C erhitzt. Nach dem Einrotieren wurde der Rückstand in Wasser/
- 10 CH₂Cl₂ aufgenommen und mehrfach mit CHCl₃ und Diethylether extrahiert. Lyophilisieren der Wasserphase ergab 28,6 mg Salz; ESI-MS: [M+H⁺] = 455,15.

II. Biologische Beispiele

15

Beispiel 1

Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Assay

- Zur Identifizierung und Bewertung von Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Liganden wurde
- 20 ein Testsystem verwendet, das auf einer Kompetition zwischen dem natürlichen Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Liganden Vitronectin und der Testsubstanz um die Bindung an Festphasen-gebundenes Integrin- $\alpha_v\beta_3$ basiert.

25 Durchführung:

- Microtiterplatten beschichten mit 250 ng/ml Integrin- $\alpha_v\beta_3$ in 0,05 M NaHCO₃ pH 9,2; 0,1 ml/well;
- 30 - Absättigen mit 1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,3 ml/well; 0,5 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 35 - Testsubstanz in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 μ l/well + 0 μ g/ml bzw. 2 μ g/ml human Vitronectin (Boehringer Ingelheim T007) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer, 50 μ l/well; 1 h/RT
- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer
- 40 - 1 μ g/ml anti human Vitronectin Antikörper gekoppelt an Peroxidase (Kordia SAVN-APHRP) in 0,1 % Milchpulver/Assaypuffer; 0,1 ml/well; 1 h/RT
- 45 - 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/Assaypuffer

117

- 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat

- Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H_2SO_4

5 - Messung der Absorption bei 450 nm

Integrin- $\alpha_v\beta_3$: Human-Placenta wird mit Nonidet solubilisiert und Integrin- $\alpha_v\beta_3$ an einer GRGDSPK-Matrix affinitätsgereinigt (Elution mit EDTA). Verunreinigungen durch Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ und humanes

10 Serumalbumin sowie das Detergens und EDTA werden durch Anionenaustauschchromatographie entfernt.

Assaypuffer: 50 mM Tris pH 7,5; 100 mM NaCl; 1 mM $CaCl_2$; 1 mM $MgCl_2$; 10 μM $MnCl_2$

15 Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-Acetat pH 4,9) mischen, dann Zusatz von 14,7 μl 3 % H_2O_2 .

In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen

20 eingesetzt und die IC_{50} -Werte bestimmt (Konzentration des Liganden, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden). Dabei zeigte die Verbindung aus Beispiel I das beste Ergebnis.

Beispiel 2

25 Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Assay

Der Assay basiert auf einer Kompetition zwischen dem natürlichen Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Liganden Fibrinogen und der Testsubstanz um Bindung an Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$.

30

Durchführung

- Microtiterplatten beschichten mit 10 $\mu g/ml$ Fibrinogen (Calbiochem 341578) in 0,05 M $NaHCO_3$ pH 9,2; 0,1 ml/well;

35

- Absättigen mit 1 % BSA/PBS; 0,3 ml/well; 30 min/RT

- 3x Waschen mit 0,05 % Tween 20/PBS

40 - Testsubstanz in 0,1 % BSA/PBS; 50 $\mu l/well$ +

200 $\mu g/ml$ Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Kordia) in 0,1 % BSA/PBS; 50 $\mu l/well$; 2 bis 4 h/RT

- 3x Waschen wie oben

45

- biotinylierter anti Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ Antikörper (Dianova CBL 130 B); 1:1000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 2 bis 4 h/RT

H03.1.00

- 3x Waschen wie oben
 - Streptavidin-Peroxidase Komplex (B.M. 1089153) 1:10000 in 0,1 % BSA/PBS; 0,1 ml/well; 30 min/RT
- 5
- 3x Waschen wie oben
 - 0,1 ml/well Peroxidasesubstrat
- 10 - Reaktion stoppen mit 0,1 ml/well 2 M H₂SO₄
- Messung der Absorption bei 450 nm

Peroxidasesubstrat: 0,1 ml TMB-Lösung (42 mM TMB in DMSO) und
15 10 ml Substratpuffer (0,1 M Na-acetat pH 4,9) mischen, dann
Zusatz von 14,7 µl 3 % H₂O₂

- In dem Assay werden verschiedene Verdünnungen der Testsubstanzen eingesetzt und die IC₅₀-Werte bestimmt (Konzentration des
- 20 Antagonisten, bei der 50 % des Liganden verdrängt werden).
Durch Vergleich der IC₅₀-Werte im Integrin $\alpha_{11b}\beta_3$ - und Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Assay kann die Selektivität der Substanzen bestimmt werden.

Beispiel 3

25 CAM-Assay

- Der CAM (Chorioallantoicinmembran) Assay dient als allgemein anerkanntes Modell zur Beurteilung der in vivo Aktivität von Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten. Er beruht auf der Inhibition von Angiogenese
- 30 und Neovaskularisation von Tumorgewebe (Am. J. Pathol. 1975, 79, 597-618; Cancer Res. 1980, 40, 2300-2309; Nature 1987, 329, 630).
Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik. Das Wachstum der Hühnerembryo-Blutgefäße und des transplantierten Tumorgewebes ist gut zu verfolgen und zu bewerten.

35

Beispiel 4

Kaninchenaugen-Assay

- In diesem in vivo Modell kann analog zu Beispiel 3 die Inhibition
- 40 der Angiogenese und Neovaskularisation in Gegenwart von Integrin $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten verfolgt und bewertet werden. Das Modell ist allgemein anerkannt und beruht auf dem Wachstum der Kaninchenblutgefäße ausgehend vom Rand in die Cornea des Auges (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 4082-4085; Science 1976, 193, 70-72). Die Durchführung erfolgt analog zum Stand der Technik.
- 45

NOV 11 1990

Darenzipinderivate als Integrinliganden

Zusammenfassung

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die an Integrin-rezeptoren binden, deren Verwendung als Liganden von Integrin-rezeptoren, insbesondere als Liganden des $\alpha_v\beta_3$ -Integrinrezeptors, deren Verwendung, sowie Arzneimittelzubereitungen, enthaltend

10 diese Verbindungen.

15

20

25

30

35

40

45

